

2015



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

ENSAYO CLÍNICO, PROSPECTIVO,
ALEATORIZADO, COMPARATIVO, PARA
DETERMINAR LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE DOS PROTOCOLOS PARA
PREPARACIÓN ENDOMETRIAL EN
MUJERES SUBSIDIARIAS DE
TRANSFERENCIA DE EMBRIONES.

Tesis Doctoral | Paula Ferrer Molina

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i de Medicina Preventiva,

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Àrea de Ginecologia

**Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado,
comparativo, para determinar la eficacia y
seguridad de dos protocolos para preparación
endometrial en mujeres subsidiarias de
transferencia de embriones.**

Tesis Doctoral

2015

Doctoranda:

Paula Ferrer Molina

Directores:

Dr. Miguel Ángel Checa Vizcaíno

Dr. Ramon Carreras Collado

Dra. Carmen Calatayud Lliso

Als meus pares i a les meues germanes.

*Als meus fills, Arnau i Carles, que voldrien que els llegira aquest treball
com si fóra un conte.*

I a Carlos, per tot

.

Agradecimientos

En primer lugar, querría expresar mi gratitud a los directores, sin los que este trabajo no hubiese sido posible:

- Al Dr. Miguel Ángel Checa, por su asesoramiento, dedicación y confianza, a pesar de las dificultades debidas a la distancia.
- Al Dr. Ramón Carreras, por su apoyo incondicional a este proyecto.
- A la Dra. Carmen Calatayud, por su implicación desde el primer momento.

En segundo lugar, pero no menos importante, debo agradecerle a Carlos Millán, no solo el valioso soporte técnico y logístico, sino también el entusiasmo, empuje y energía que me ha inyectado durante todo este proceso, y que me sigue inyectando día a día.

A mis hijos, Arnau y Carles, a los que he prometido un gran viaje cuando todo esto termine, les quiero dar las gracias por cómo llenan mis días con sus vidas, su ilusión y su curiosidad contagiosa por descubrir el mundo. Estoy deseando poder responder, por fin, “SÍ”, cuando Arnau vuelva a preguntarme si ya he terminado la tesis.

En mi vertiente más personal, se merecen una mención especial familiares y amigos, por haber estado y estar ahí siempre. Principalmente, debo destacar el papel de mis padres, sin los que no sería quién soy, ni hubiese sido capaz de llegar hasta aquí.

Al Dr. Guillem Pérez, que pasó por esto hace poco tiempo, quiero agradecerle sus consejos, reflexiones y su ayuda con las búsquedas bibliográficas.

También necesitaría dar las gracias a mis compañeros y compañeras de Crea, tanto a los que siguen como a los que ya no están, especialmente a:

- El Dr. Miguel Ruiz, por sus ideas y aportaciones.

- Mónica Muñoz, Neus Garrido, Javier Blanes y Martín Díaz, mis colegas, por su colaboración en los controles y el seguimiento de las pacientes. También me gustaría tener un recuerdo especial para Ana Cardo, que no pudo ayudarme todo lo que sé que hubiese querido.
- Amelia Ferrer, Merche Valero, Ireen Alland, Inma Guillot y Mabel Torres, del Departamento de Enfermería y Laboratorio General, por su profesionalidad, dedicación y buena disposición para echarme una mano en cualquier cosa que les pidiese.
- Francesca Grosso y Joëlle Lorin, del Departamento de Internacional, por la traducción de textos y su ayuda con las pacientes extranjeras.
- Empar Ferrer, Patricia Muñoz y Victoria Antequera, embriólogas, por sus indicaciones en los temas referentes al Laboratorio de Embriología.
- Iván Navarro, por su gran trabajo estadístico, su disponibilidad y su paciencia.
- Natividad Pérez, psicóloga, por su enorme labor de orientación y apoyo emocional con pacientes y compañeros.

Y, por supuesto, mi más sincero agradecimiento a todas las pacientes que, de forma desinteresada, aceptaron participar en este estudio.

Índice de contenidos

1	INTRODUCCIÓN.....	7
1.1	POBLACIÓN.....	8
1.2	OVODONACIÓN.....	9
1.3	EMBRIODONACIÓN.....	12
1.4	TRANSFERENCIA DE EMBRIONES VITRIFICADOS.....	13
1.5	RESULTADOS Y COMPLICACIONES DE LAS TÉCNICAS.....	14
1.6	PREPARACIÓN ENDOMETRIAL DE LA RECEPTORA.....	16
1.6.1	<i>Ciclo endometrial fisiológico.....</i>	<i>17</i>
1.6.2	<i>Parámetros ecográficos.....</i>	<i>19</i>
1.6.3	<i>Formas de preparación endometrial.....</i>	<i>22</i>
1.6.4	<i>Vía de administración de los estrógenos.....</i>	<i>24</i>
2	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	27
3	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	29
3.1	MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
3.2	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	29
3.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	30
3.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	31
3.5	CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	31
3.6	VALORACIÓN DE SEGURIDAD DURANTE EL ESTUDIO.....	32
3.6.1	<i>Notificación de las reacciones adversas que les suceden a los pacientes incluidos en un ensayo clínico con medicamentos.....</i>	<i>32</i>
3.7	FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.....	33
3.7.1	<i>Pautas de tratamiento en estudio.....</i>	<i>34</i>
3.8	RANDOMIZACIÓN.....	34
3.9	ESTIMULACIÓN Y PUNCIÓN OVÁRICA DE LA DONANTE.....	35
3.9.1	<i>Estimulación ovárica.....</i>	<i>35</i>
3.9.2	<i>Punción ovárica.....</i>	<i>35</i>
3.9.3	<i>Preparación del laboratorio.....</i>	<i>37</i>
3.9.4	<i>Aspiración y búsqueda de complejos corona-cumulus-ovocito (CCO)....</i>	<i>38</i>
3.10	INSEMINACIÓN DE LOS OVOCITOS.....	39
3.10.1	<i>Preparación de los ovocitos.....</i>	<i>39</i>
3.10.2	<i>Preparación del semen.....</i>	<i>41</i>
3.10.3	<i>Fecundación in vitro (FIV).....</i>	<i>43</i>
3.10.4	<i>Microinyección Espermática (ICSI).....</i>	<i>45</i>
3.10.5	<i>Fecundación y valoración embrionaria.....</i>	<i>53</i>
3.11	DESVITRIFICACIÓN EMBRIONARIA.....	54
3.12	VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE LA RECEPTORA.....	55
3.13	TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DEL ESTRADIOL.....	57
3.14	TRANSFERENCIA EMBRIONARIA.....	58
3.15	CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO.....	62
3.16	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	62
3.17	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63
3.17.1	<i>Cálculo del tamaño de muestra.....</i>	<i>63</i>
3.17.2	<i>Análisis de los datos.....</i>	<i>64</i>
4	OBJETIVO Y FINALIDAD DEL ESTUDIO.....	65
4.1	HIPÓTESIS.....	65
4.2	OBJETIVOS.....	65
5	RESULTADOS.....	67
5.1	PACIENTES.....	67
5.2	TÉCNICA.....	69
5.3	LÍNEA ENDOMETRIAL.....	70
5.4	EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	72

5.5	VALORACIÓN DE LA PACIENTE	75
6	APORTACIONES	77
7	DISCUSIÓN.....	79
8	CONCLUSIONES.....	87
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
	ENLACES CONSULTADOS	101
	ACREDITACIÓN DE IMÁGENES	103
	ANEXOS	105
	ANEXO I: LEY 14/2006 DE 26 DE MAYO	107
	ANEXO II: REAL DECRETO 413/1996, DE 1 DE MARZO	127
	ANEXO III: REAL DECRETO 412/1996 DE 1 DE MARZO	137
	ANEXO IV: REAL DECRETO 9/2014	147
	ANEXO V: ORDEN SSI/2057/2014, DE 29 DE OCTUBRE	197
	ANEXO VI: DONACIÓN DE OVOCITOS: DOCUMENTO INFORMATIVO	201
	ANEXO VII: DONACIÓN DE OVOCITOS: CONSENTIMIENTO/CONTRATO.....	205
	ANEXO VIII: RECEPCIÓN DE OVOCITOS: DOCUMENTO INFORMATIVO	209
	ANEXO IX: RECEPCIÓN DE OVOCITOS: CONSENTIMIENTO/CONTRATO	215
	ANEXO X: FIV/ICSI CONSENTIMIENTO/CONTRATO	219
	ANEXO XI: RECEPCIÓN DE EMBRIONES DONADOS: DOCUMENTO INFORMATIVO	223
	ANEXO XII: RECEPCIÓN DE EMBRIONES DONADOS: CONTRATO	227
	ANEXO XIII: DESCONGELACIÓN Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES PROPIOS: CONTRATO	231
	ANEXO XIV: FIV/ICSI: DOCUMENTO INFORMATIVO	233
	ANEXO XV: FICHAS TÉCNICAS FARMACOLÓGICAS	239
	ANEXO XVI: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	249
	ANEXO XVII: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	257
	ANEXO XVIII: CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN.....	259
	ANEXO XIX: INFORME DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	261

Índice de tablas y gráficos

Tabla 1 Correlación entre parámetros histológicos y ecográficos	19
Tabla 2 Pauta de estrógenos via oral	34
Tabla 3 Pauta de estrógenos transdérmicos	34
Tabla 4 Criterios de ASEBIR. Día +2 y día +3 de desarrollo embrionario.	54
Tabla 5 Criterios de ASEBIR. Blastocistos.....	54
Tabla 6 Características de las pacientes. Regresión lineal.	68
Tabla 7 Gestaciones previas. Test Chi-Square	68
Tabla 8 Paridad. Test Chi-Square.	68
Tabla 9 Tipo de esterilidad. Test Chi-Square.....	68
Tabla 10 Etiología femenina. Test Chi-Square	69
Tabla 11 Etiología masculina. Test Chi-Square.....	69
Tabla 12 Técnica de transferencia de embriones. Test Chi-Square.....	70
Tabla 13 Procedencia de los ovocitos. Test Chi-Square.....	70
Tabla 14 Procedencia de los espermatozoides. Test Chi-Square.....	70
Tabla 15 Número de embriones transferidos. Test Chi-Square.	70
Tabla 16 Grosor endometrial en día+10 y día+15. T-Test.	71
Tabla 17 Grosor endometrial según pauta. Test ANOVA.	71
Tabla 18 Grosor endometrial según día. Test ANOVA.	72
Tabla 19 Cancelaciones. Test Chi-Square.	73
Tabla 20 Introducción de la progesterona y transferencia embrionaria. T-Test.	73
Tabla 21 Nivel de estradiol en sangre. T Test.	74
Tabla 22 Tasa de implantación. Test Chi-Square.....	74
Tabla 23 Abortos vs partos. Test Chi-Square.	74
Tabla 24 Partos gemelares. Test Chi-Square.	74
Tabla 25 Semanas de gestación en el momento del parto. T Test.....	74
Tabla 26 Efectos adversos referidos por las pacientes. Test Chi-Square.....	75
Gráfico 1 Gráfico de interacciones	72

1 Introducción

La tendencia a transferir el menor número de embriones posibles, para disminuir así el riesgo de embarazo múltiple y sus complicaciones, en los ciclos de Fecundación in Vitro, origina la formación de un excedente de embriones. La posibilidad de poder preservar estos embriones para ser transferidos en sucesivos ciclos se materializó en 1983, cuando Trounson comunicó la primera gestación obtenida tras la transferencia de un embrión criopreservado (1). Un año después, Zeilmaker y colaboradores publicaron el primer nacimiento tras transferencia de embriones criopreservados (2,3).

Por otra parte, la Fecundación in Vitro ofrece la posibilidad, una vez generados los embriones, de que estos sean transferidos al útero de una mujer diferente a aquella que aportó los ovocitos. El primer caso de gestación mediante donación de ovocitos fue reportado por Trounson en 1983 (4) y, un año más tarde, Lutjen describió la primera gestación a término obtenida a partir de esta técnica (5).

En la práctica clínica de la reproducción asistida, cada vez es más habitual la realización de ciclos de transferencia de embriones. Este incremento no solo sucede por la edad avanzada de las pacientes y la consecuente indicación de ovodonación y embriodonación, sino también por el aumento del número de ciclos de criotransferencia. La introducción de la vitrificación como técnica de

criopreservación y el aumento de la supervivencia y desarrollo embrionario (6-9) permiten la existencia de un excedente de embriones, que pueden ser criopreservados para su posterior transferencia. Paralelamente, se está proponiendo la realización de los tratamientos de FIV-ICSI en dos fases: una primera en la que se realizarían la estimulación y la punción ovárica, y una segunda en la que se transferirían los embriones vitrificados, generados en el ciclo de FIV-ICSI anterior. Esta práctica está sustentada por diversos trabajos, que explican una menor receptividad endometrial relacionada con la estimulación ovárica y una buena tasa de implantación con embriones vitrificados (10-14). Por estos motivos, es importante conocer las diferencias y ventajas que cada forma de preparación endometrial puede aportarnos, especialmente en cuanto a tolerancia y, consecuentemente, adecuado cumplimiento del tratamiento (15).

Tanto la transferencia de embriones criopreservados, propios o donados, como la ovodonación requieren una receptividad endometrial adecuada, por lo que, en estos ciclos, las pautas de preparación endometrial adquieren suma importancia.

1.1 Población

Las características que deben cumplir las usuarias de las técnicas de reproducción asistida se recogen en la Ley 14/2006 de 26 de mayo sobre técnicas de reproducción humana asistida (Anexo I) y en el Real Decreto 413/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los Requisitos para la Homologación de centros y servicios relacionados con las Técnicas de Reproducción Asistida (Anexo II).

De entre estos requisitos legalmente establecidos, se requiere que la paciente que acceda a un tratamiento de reproducción asistida sea “mayor de 18 años y tenga plena capacidad de obrar”, así como que la técnica aplicada tenga “posibilidades razonables de éxito” y no conlleve riesgos para su salud ni para la de su descendencia.

Si bien se exige la mayoría de edad para acceder a las técnicas de reproducción asistida, la ley no establece una edad máxima. La SEF (Sociedad

Española de Fertilidad) establece los 50 años como edad límite, por los riesgos que podría conllevar una gestación a edades maternas más avanzadas, si bien deja un margen de actuación individualizada (16).

En los casos de transferencia de embriones vitrificados, propios o donados, o de ovodonación, la edad de la paciente juega un papel secundario. Si nos centramos en la transferencia de embriones vitrificados propios, los ovocitos pueden haber sido recuperados e inseminados incluso años antes. La embriodonación y la ovodonación, por el contrario, implican el uso de ovocitos de donante anónima. Por estas razones, no existe en estas pacientes la limitación que la edad imprime a los ovocitos, en cuanto al aumento del riesgo de alteraciones cromosómicas, y la edad máxima de aplicación de estas técnicas puede acercarse a los ya comentados 50 años. Al contrario que la edad de los ovocitos, la edad del útero no parece afectar a la tasa de gestación (17, 18), si bien se observan una disminución de la tasa de implantación y gestación y un aumento de la incidencia de abortos a partir de los 45 años (19, 20). También en las mujeres de este grupo de edad aumenta la incidencia de partos prematuros, menor edad gestacional en el momento del parto, menor peso de los recién nacidos, hipertensión, proteinuria, hemorragias en el tercer trimestre y rotura prematura de membranas (20). El estudio retrospectivo publicado por Soares y colaboradores en 2005, en el que se revisaron 3089 ciclos de ovodonación, obtiene estas conclusiones en el grupo de mujeres de 45 años o más (21).

1.2 Ovodonación

La ovodonación es el procedimiento por el que se reciben ovocitos procedentes de una donante anónima con fines reproductivos.

La donante se realizará un tratamiento de estimulación ovárica y, una vez preparada, se someterá a la punción folicular bajo sedación. Los ovocitos obtenidos serán inseminados con espermatozoides procedentes de la pareja de la mujer receptora o con semen de banco, según la indicación clínica. Los embriones generados serán transferidos al útero de la mujer receptora.

La ovodonación permite, por lo tanto, conseguir una gestación en cualquier mujer, independientemente de su edad, de la ausencia de ovarios o de alteraciones en su funcionamiento (18).

Esta observación cobra especial importancia en la actualidad, debido a los cambios que ha experimentado el deseo gestacional de la mujer en las últimas décadas. Según el Instituto Nacional de Estadística, en el año 1986, la franja de edad en la que se producía más frecuentemente el nacimiento del primer hijo se establecía entre los 20 y los 24 años. Veinte años después, en 2006, esa franja de edad se había desplazado a los 30-34 años (16), datos que se mantuvieron en 2013.

Resulta obvio que, actualmente, estamos asistiendo a un progresivo aumento de la edad en que las mujeres tienen su primer hijo. Entre los factores sociológicos que contribuyen a esta situación, destacan la mayor participación de la mujer en el mercado laboral, la disponibilidad de métodos anticonceptivos eficaces y la evolución de la sociedad del bienestar. Lamentablemente, las necesidades y avances sociales no siempre coinciden con los patrones biológicos y, según diversos estudios, puede afirmarse que la fertilidad de la mujer disminuye progresivamente conforme aumenta la edad. Se cree que el proceso de envejecimiento reproductivo femenino se debe a una disminución de la cantidad y calidad de los ovocitos. De hecho, se estima que para el 95% de las mujeres, a los 30 años ya está sólo presente el 12 % de los ovocitos, y, a los 40 años, sólo queda el 3%. Parece ser que la disminución en la calidad ovocitaria se debe a un aumento de la no disyunción meiótica, lo que se traduce en un aumento de aneuploidías y problemas genéticos en el ovocito y, posteriormente, en el embrión. Por este motivo, el riesgo de aborto y de síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas aumenta con la edad de la mujer. Se ha observado que, en mujeres sin problemas reproductivos, la fecundabilidad mensual comienza a reducirse a partir de los 30 años y suele finalizar hacia los 41. Todo esto ha llevado a un aumento de la edad media de la mujer que se somete a técnicas de reproducción asistida. La edad avanzada supone un peor resultado de estas técnicas. El éxito de las técnicas de reproducción asistida con ovocitos propios es bajo a partir de los 40 años y, a partir de los 35, se debería agilizar el diagnóstico y acceso a este tipo de tratamientos (22).

La donación de ovocitos cobra especial importancia en este tipo de pacientes, así como en aquellas mujeres que puedan ver disminuida su reserva ovocitaria o alterada su dotación cromosómica debido a factores genéticos, quirúrgicos, patológicos, iatrogénicos o tóxicos (16).

Las indicaciones clínicas más frecuentes de la ovodonación son las siguientes:

- Fallo ovárico fisiológico, secundario a la edad o a la menopausia.
- Fallo ovárico oculto o precoz.
- Fallo ovárico iatrogénico, secundario a cirugía, quimioterapia y radioterapia.
- Disgenesias gonadales y otras alteraciones genéticas de dotación de gametos.
- Enfermedades genéticas maternas graves, con alto riesgo de transmisión y no susceptibles de prevención mediante otros procedimientos.
- Fracaso previo de técnicas de reproducción asistida por respuesta reiteradamente insuficiente a la estimulación ovárica.
- Fallo repetido de implantación embrionaria.
- Abortos de repetición de probable origen ovocitario.
- Ovarios de difícil acceso para la punción.

En España, la donación de gametos está regulada por la Ley 14/2006 del 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (Anexo I); el Real Decreto 412/1996 de 1 de marzo por el que se establecen los Protocolos de Estudio Donantes de Gametos y Usuarios de Técnicas de Reproducción Asistida (Anexo III); el Real Decreto 9/2014 por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos (Anexo IV); y la Orden Ministerial SSI 2057/2014 de 29 de octubre (Anexo V). Las principales directrices que se rigen en estos documentos son las siguientes:

- La donación de gametos será un acto voluntario, anónimo y altruista.

- La donación de gametos se formalizará en un documento informativo y un contrato, que serán firmados tanto por la donante (Anexos VI y VII) como por la pareja o mujer receptora (Anexos VIII y IX).
- La donante de ovocitos deberá tener más de 18 años de edad y menos de 35, con el objetivo de reducir el riesgo de alteraciones cromosómicas.
- Los donantes de gametos deberán estar en óptimas condiciones psicofísicas y tener plena capacidad de obrar.
- El estado psicofísico de los donantes deberá ser evaluado por un protocolo obligatorio de estudio
- Los donantes de gametos no tendrán ningún derecho de paternidad sobre los hijos nacidos a partir de sus gametos donados.

1.3 Embriodonación

Los embriones generados en un ciclo de Fecundación in Vitro que no son transferidos en ese mismo ciclo pueden ser crioconservados en bancos autorizados, para su posterior uso por la propia pareja o mujer.

En caso de que dicha pareja o mujer decida no transferirse los embriones, existe la opción de su donación con fines reproductivos.

El contexto social y las indicaciones clínicas de etiología femenina de la embriodonación son los mismos que los de la ovodonación (ver punto 1.2), si bien en este caso se añaden también indicaciones basadas en el diagnóstico clínico del varón:

- Ausencia de pareja masculina.
- Azoospermia secretora.
- Azoospermia iatrogénica, secundaria a cirugía, radioterapia o quimioterapia.
- Disgenesias gonadales y otras alteraciones genéticas de dotación de gametos.
- Enfermedades genéticas paternas graves, con alto riesgo de transmisión y no susceptibles de prevención mediante otros procedimientos.
- Fallo repetido de implantación embrionaria.
- Abortos de repetición de probable origen espermático.

En España, la donación de embriones está regulada por la Ley 14/2006 del 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (Anexo I); los Reales Decretos 9/2014 de 4 de julio (Anexo IV), y 412/1996 de 1 de marzo (Anexo III); y la Orden Ministerial SSI 2057/2014 de 29 de octubre (Anexo V). Las principales directrices que se rigen en estos documentos son las siguientes:

- La donación de embriones será un acto voluntario, anónimo y altruista.
- La donación de embriones se formalizará en un documento informativo y un contrato, que serán firmados tanto por la pareja o mujer donante (Anexos IX y X) como por la pareja o mujer receptora (Anexos XI y XII).
- Los embriones deberán proceder de ovocitos de mujer menor de 35 años, con el objetivo de reducir el riesgo de alteraciones cromosómicas.
- La pareja o mujer donante de embriones deberá tener dos determinaciones de HIV, separadas entre sí por un período de, al menos, 6 meses, ambas negativas.
- Los donantes de embriones no tendrán ningún derecho de paternidad sobre los hijos nacidos a partir de sus embriones donados.

1.4 Transferencia de embriones vitrificados

Los embriones generados en un ciclo de Fecundación in Vitro que no son transferidos en ese mismo ciclo pueden ser crioconservados en bancos autorizados, para su posterior uso por la propia pareja o mujer.

La legislación española establece, según la Ley 14/2006 de 26 de mayo (Anexo I), la obligatoriedad de criopreservar todos los embriones viables sobrantes de un ciclo de reproducción asistida.

Respecto al tiempo máximo que los embriones pueden permanecer congelados antes de ser transferidos, la Ley 14 /2006 (Anexo 1) concluye que “por un plazo equivalente a la vida fértil de la mujer”. Aunque, legalmente, no existe una edad máxima en la mujer que limite la posibilidad de realizar un tratamiento de reproducción asistida, la SEF (Sociedad Española de Fertilidad) establece una edad máxima orientativa de 50 años, por los riesgos que una gestación podría suponer a partir de esta edad (16). Por otro lado, los estudios

existentes que evalúen la viabilidad embrionaria tras largos procesos de criopreservación son escasos (23), si bien se ha reportado un caso de gestación gemelar tras descongelación y transferencia de embriones que se mantuvieron criopreservados durante 12 años (24).

En cuanto a la técnica de criopreservación, la tradicional congelación lenta está siendo sustituida por la vitrificación, ya que con esta última se consigue un aumento de las tasas de supervivencia y desarrollo embrionario (6-9). La vitrificación consiste en el proceso muy rápido de congelación mediante la inmersión directa en nitrógeno líquido, lo que permite evitar las lesiones por formación de cristales de hielo; mientras que en la congelación lenta se utiliza un dispositivo de velocidad controlada para la criopreservación (6).

La pareja o mujer que desee transferirse sus propios embriones, previamente criopreservados en un anterior ciclo de FIV-ICSI, deberá firmar un Consentimiento Informado (Anexo XIII), que autorice la aplicación de la técnica.

1.5 Resultados y complicaciones de las técnicas

En los Documentos Informativos de la SEF (Sociedad Española de Fertilidad), podemos consultar la tasa de gestación que presentan las diferentes técnicas de reproducción asistida, según datos extraídos del Registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2011.

El Documento Informativo sobre Recepción de Ovocitos con Fines Reproductivos (Anexo VIII) reporta una tasa de embarazo del 49.3% por ciclo iniciado y de un 53.2% por transferencia. También se hace referencia a que la probabilidad total de gestación tras cuatro ciclos de ovodonación puede alcanzar el 90%.

A su vez, el Documento Informativo sobre Recepción de Embriones con Fines Reproductivos (Anexo XI) establece una tasa de embarazo del 34.9% por ciclo de descongelación y del 38.8% por transferencia.

Finalmente, el Documento Informativo sobre Fecundación in Vitro o Microinyección Espermática (FIV/ICSI) y Criopreservación de Embriones

(Anexo XIV) refiere que un 50-70% de los embriones congelados sobreviven tras la descongelación, mientras que la tasa de embarazo se sitúa en el 28.1% por descongelación y el 31.4% por transferencia.

En cuanto a los riesgos de las técnicas de reproducción asistida, el embarazo múltiple continúa siendo la complicación más frecuente. El riesgo de embarazo múltiple está directamente relacionado con el número de embriones transferidos y su calidad (Anexos VIII, XI y XIV), por lo que la legislación española permite la transferencia de un máximo de 3 embriones, con el objetivo de limitar esta complicación (Anexo I). Los Documentos Informativos de la Sociedad Española de Fertilidad aconsejan transferir 3 embriones solo en casos muy concretos, tales como pacientes de edad avanzada sin embriones de buena calidad o ante fracasos de transferencias previas de menor número de embriones. El embarazo múltiple se asocia a un mayor riesgo de complicaciones maternas durante el embarazo, prematuridad, bajo peso al nacer y complicaciones severas neonatales (Anexos VIII, XI y XIV). Por este motivo, la tendencia actual está dirigiéndose a la transferencia de un único embrión (25). Según el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2011, la tasa de embarazos múltiples es del 23.7% en transferencias de embriones frescos y del 16.2% en criotransferencias (Anexo XIV).

En cuanto a la incidencia de aborto, el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad de 2011 refleja un discreto aumento respecto al de la población general (18.1% con embriones frescos y 30.5% con embriones congelados) (Anexos VIII, XI y XIV), si bien un estudio realizado en Estados Unidos estimó el riesgo de aborto espontáneo en un 14.7%, no hallando diferencias con la población general (26).

El embarazo ectópico acontece en una de cada 100 a 200 gestaciones y su incidencia ha aumentado debido a la combinación de los siguientes factores (27):

- Incremento de enfermedades pélvica inflamatoria y de transmisión sexual.
- Dispositivo intrauterino (DIU).
- Avances en la sensibilidad diagnóstica.

- Endometriosis.
- Tabaquismo.
- Técnicas de reproducción asistida.

En el contexto de la reproducción asistida, el riesgo se estima de un 3% (Anexos VIII, XI y XIV). Este aumento de la incidencia parece estar relacionado con la existencia de patología tubárica previa, la posible distorsión tubárica por el aumento del volumen ovárico tras la estimulación, el efecto deletéreo sobre el peristaltismo tubárico ejercido por los niveles elevados de estrógenos, la apertura del ostium tubárico y la relajación del miosálpinx favorecida por las elevaciones precoces de la progesterona y el posible reflujo de los embriones hacia la luz tubárica durante la transferencia (28).

Los fármacos que, generalmente, se utilizan en los ciclos de ovodonación y criotransferencia son los siguientes:

- Agonista de la GnRH.
- Estrógenos.
- Progesterona.

Las principales reacciones adversas de estos medicamentos pueden consultarse en su ficha técnica (Anexo XV). La gravedad o incomodidad de estos efectos secundarios permite prever el grado de cumplimiento del tratamiento (15). Según lo observado en la práctica clínica, el incumplimiento de la terapia hormonal sustitutiva podría conllevar la cancelación de la transferencia embrionaria, bien por un desarrollo insuficiente de la línea endometrial o por una disminución del grosor endometrial por sangrado. Si el incumplimiento u olvido tiene lugar tras la transferencia embrionaria, se podría producir un sangrado por deprivación, que disminuyese las posibilidades de gestación.

1.6 Preparación endometrial de la receptora

Tanto la transferencia de embriones criopreservados, propios o donados, como la ovodonación requieren una receptividad endometrial adecuada, por lo que resulta indispensable la realización de una adecuada preparación endometrial en la receptora.

1.6.1 Ciclo endometrial fisiológico

La secuencia de cambios endometriales relacionados con el ciclo ovulatorio en la mujer ha sido detenidamente estudiada por Rock (29) y Noyes (30). A partir de estos datos, se ha descrito la fisiología menstrual basada en cambios anatómicos y funcionales de los componentes glandulares, vasculares y estromales del endometrio. Morfológicamente, el endometrio puede dividirse en dos capas: la capa funcional, que incluye los dos tercios superiores, y la capa basal, constituida por el tercio inferior. La capa funcional, cuyo objetivo final es permitir la implantación del blastocisto, es la que sufre durante cada ciclo los procesos de proliferación, secreción y degeneración. La capa basal proporciona el endometrio regenerador tras la menstruación. Los cambios padecidos en el endometrio durante el ciclo ovulatorio pueden agruparse en cinco fases (31):

1. **Endometrio menstrual:** Esta fase comienza el día 1 de ciclo, con un endometrio fino y denso, formado por un componente basal estable y una cantidad pequeña y variable de estrato esponjoso residual. El crecimiento del estroma comenzará de nuevo a partir del día 5-6 de ciclo, cuando toda la cavidad se haya reepitelizado.
2. **Fase proliferativa:** Esta fase se asocia con el crecimiento del folículo ovárico y el **aumento de la producción de estrógenos**. El endometrio crece desde aproximadamente 0,5 hasta 3,5-5 mm. Esta proliferación alcanza su máximo en los días 8-10 de ciclo, lo que coincide con las concentraciones máximas de estrógenos en sangre y de receptores estrogénicos en el endometrio.
3. **Fase secretora:** Tras la ovulación, el endometrio muestra una reacción combinada a la **actividad de los estrógenos y la progesterona**. El grosor total del endometrio se mantiene fijo en el nivel preovulatorio (5-6 mm), a pesar de que persiste la disponibilidad de estrógenos. La proliferación endometrial cesa 3 días después de la ovulación, hecho que parece estar inducido por la progesterona.
4. **Fase de implantación:** La decidualización del endometrio comienza en la fase lútea, bajo la **influencia de la progesterona**. En el momento de la implantación, durante los días 21-22 del ciclo, la característica morfológica predominante es el edema del estroma endometrial, secundario al **aumento de la producción de**

prostaglandinas, mediada por los estrógenos y la progesterona. Trece días después de la ovulación (día 27 de ciclo), el endometrio se ha diferenciado en tres zonas distintas: *capa basal* (algo menos del 25% del endometrio), el *estrato esponjoso* (porción media del endometrio y aproximadamente el 50% del total) y la capa superficial del endometrio o *estrato compacto* (25% del espesor total).

5. **Fase de descamación endometrial:** Si no se producen la fecundación y la implantación, no existe coriogonadotropina circulante procedente del trofoblasto. Por lo tanto, se completa el ciclo de vida del cuerpo lúteo y **desaparecen las concentraciones de estrógenos y progesterona.** La desaparición de estas hormonas inicia una cascada de sucesos en el endometrio: reacciones vasomotoras, proceso de apoptosis, pérdida de tejido y menstruación.

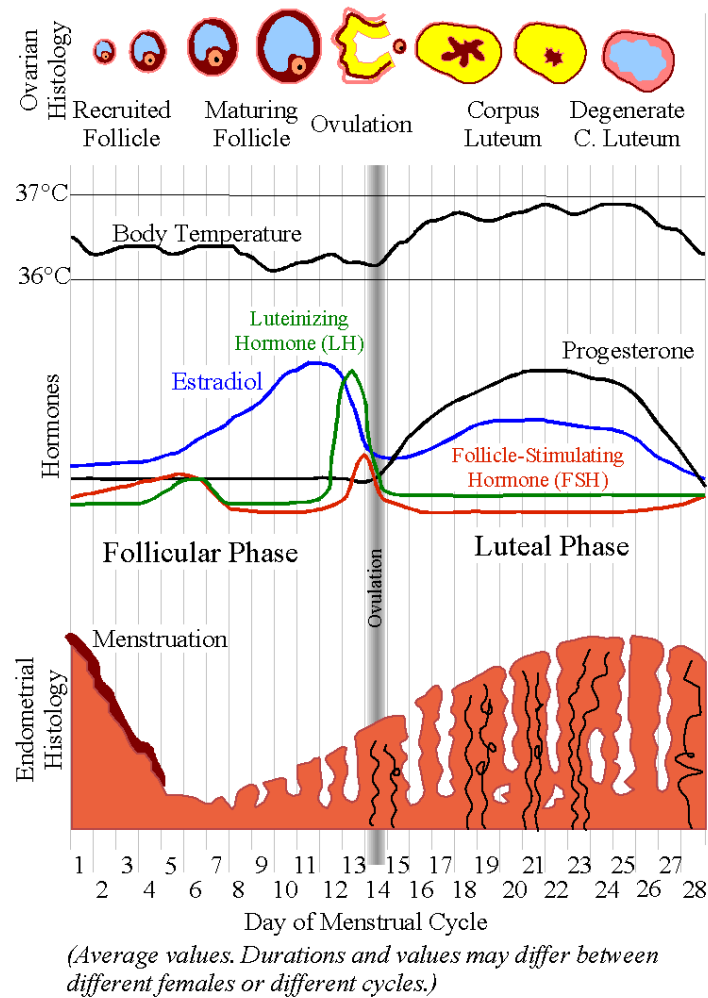


Ilustración 1 Ciclo reproductivo femenino

1.6.2 Parámetros ecográficos

Con la introducción de la ecografía, principalmente transvaginal, en la exploración ginecológica, diversos autores confirmaron la correlación existente entre la histopatología endometrial y su representación ecográfica (32-35). Así, es factible distinguir distintos patrones ecográficos que se corresponden fielmente con determinados momentos del ciclo. De forma esquemática, podemos clasificar los modelos ultrasonográficos en relación con la histología endometrial de la siguiente forma (36):

Fase Menstrual	Patrón ultrasonográfico	Patrón histológico
Inicial (días 1-2 de ciclo)	Hiperecogénico. Zonas anecoicas. Refuerzo posterior	Fase de descamación endometrial. Fase menstrual. Zonas ecogénicas: Endometrio desprendido. Zonas anecoicas: Sangre.
Media (días 3-4)	Áreas hiperecogénicas y anecoicas	Fase menstrual
Tardía (días 5-7)	Línea hiperecogénica (1-2 mm)	Fase menstrual: Reepitelización.
Fase Folicular	Patrón ultrasonográfico	Patrón histológico
Inicial (días 5-9)	Triple línea.	Fase proliferativa. Dos líneas externas hiperecogénicas: Unión endometrio basal-miometrio. Dos bandas hipoecoicas: Capa esponjosa. Línea central hiperecogénica: Luz.
Media (días 9-13)	Triple línea. Engrosamiento de la esponjosa.	Fase proliferativa.
Tardía (días 13-14)	Triple línea. Halo hipoecogénico. Espesor 8-12 mm.	Fase proliferativa.
Fase secretora	Patrón ultrasonográfico	Patrón histológico
Inicial (días 15-19)	Triple línea. Ecogenicidad aumentada. Isoecogénico.	Fase secretora.
Media (días 20-26)	Trazos de línea media. Hiperecogénico uniforme.	Fase de implantación.
Tardía (días 27-28)	Hiperecogénico. Zonas anecoicas.	Fase de descamación endometrial.

Tabla 1 Correlación entre parámetros histológicos y ecográficos

En los tratamientos de Reproducción Asistida es importante poder distinguir qué características ecográficas endometriales son las más adecuadas para realizar la transferencia embrionaria. Diversos parámetros ultrasográficos (grosor endometrial, ecogenicidad y patrón ecográfico, vascularización uterina y

miometrial) se han relacionado con la receptividad endometrial, si bien no hay consenso en la bibliografía sobre su influencia en los resultados de los tratamientos de Reproducción Asistida (37).



Ilustración 2 Endometrio menstrual, proliferativo y trilaminar

En cuanto al grosor endometrial, su medición ecográfica debe realizarse por vía transvaginal, en un corte longitudinal del útero y, preferiblemente, a 1 cm del fundus, donde el endometrio está más engrosado (37).

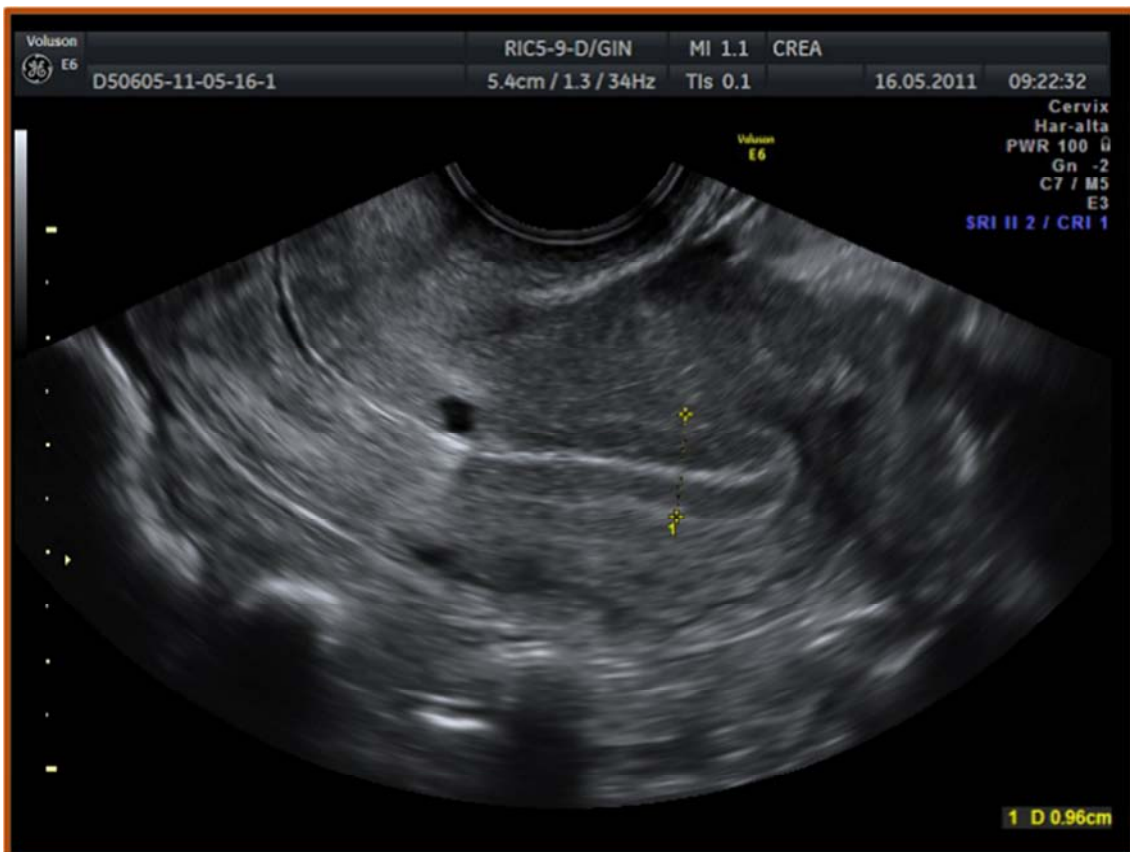


Ilustración 3 Medición ecográfica de la línea endometrial

El valor predictivo del grosor endometrial en cuanto a la tasa de gestación es controvertido (38-50). De Geyter y colaboradores (38) le atribuyen un papel marginal y desaconsejan la cancelación de la transferencia embrionaria a causa de un insuficiente desarrollo endometrial. Soares y colaboradores tampoco encuentran una asociación clara entre grosor endometrial y pronóstico, con lo que informan de buenos resultados con endometrios inferiores a 7 mm (21). Noyes y colaboradores (39) reportan mejores resultados en cuanto a implantación, embarazo clínico y embarazo evolutivo (24.4%, 48.6% y 42.2% respectivamente) con endometrios superiores a 9 mm, si bien consideran aceptables los resultados obtenidos con endometrios inferiores (14.3%, 16.0% y 11.7% respectivamente; $P < 0.005$). Un estudio retrospectivo realizado por Dain y colaboradores sobre 737 ciclos de ovodonación no halló diferencias significativa, en cuanto a tasa de implantación y de recién nacido vivo, con endometrios menores de 6 mm y mayores de 10mm, si bien reportó un aumento relativo de la tasa de gestación clínica y de recién nacido vivo cuando el grosor endometrial se encontraba entre los 9.1 y los 10 mm (51). El equipo de Friedler (40) revisó en la literatura 1605 medidas de grosor endometrial en el contexto de técnicas de Reproducción Asistida, de las cuales 1100 resultaron en gestación y 514 no. La medida del grosor endometrial fue similar en ambos grupos (8.6-11.8 y 8.6-11.9, respectivamente). Tampoco el equipo de Bustillo (52) encuentra diferencias respecto al grosor endometrial comparando los ciclos en los que se obtuvo gestación con aquellos en los que no se consiguió. No obstante, diversos trabajos postulan que existe un grosor endometrial mínimo, por debajo del cual desciende la probabilidad de éxito. Dicho valor oscila entre los 5 - 6 mm (41, 51, 53, 54) y los 8 mm (42-44), pasando por los 7 mm (45). A pesar de todo, se han descrito embarazos con endometrios no superiores a 4 mm el día de la aspiración folicular en casos de Fecundación in Vitro (46), y el día de la punción de la donante en la receptora (47). En el otro extremo, tenemos la duda de si un endometrio de un grosor excesivo puede disminuir la posibilidad de implantación. También este concepto dispone de resultados dispares, ya que, si bien autores describen una influencia deletérea de un endometrio superior a 14 mm, con una disminución en las tasas de implantación y embarazo y un aumento en las tasas de aborto (48), otros trabajos no encuentran esta asociación (49).

Si nos centramos en el patrón endometrial, tampoco existe consenso en la literatura sobre su valor predictivo (37). Si bien los trabajos, anteriormente comentados, de Friedler (40) y Noyes (44) no atribuyen al patrón ecográfico un claro valor predictivo, los trabajos realizados por el equipo de Bustillo (52) y Coulam (55) observan una prevalencia significativamente superior de patrón ecográfico trilaminar en los ciclos en los que se logró concepción. También Gonen (43) presenta una tasa de gestación por transferencia de un 39% con un endometrio trilaminar superior a 6 mm. Mientras, Sher y colaboradores (56) reportan una mayor tasa de embarazo clínico por transferencia superior cuando el endometrio muestra ecográficamente un “patrón en halo” (“halo pattern”: hiperecogenicidad periférica alrededor de un área central sonoluscente), respecto a la obtenida con un patrón ecográfico endometrial homogéneo. Por otra parte, otro trabajo de Noyes (39) informa sobre una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a implantación y embarazo clínico y una diferencia estadísticamente no significativa en cuanto a gestación evolutiva, favorables ambas al patrón en halo respecto al endometrio ecográficamente homogéneo, aunque también encuentra aceptables los resultados obtenidos con endometrios homogéneos, mientras que el equipo de Check no encuentra diferencias en cuanto a tasa de implantación con un patrón endometrial en triple línea u homogéneo (57).

Tampoco la utilidad del estudio ecográfico de la vascularización uterina como predictora de la receptividad está unánimemente aceptado (37). La revisión de Friedler (40) no le encuentra un claro valor predictivo. Aunque Bustillo y colaboradores (52) no encuentran diferencia en cuanto a la medición de la vascularización uterina en los ciclos en los que se obtuvo y no se obtuvo gestación, no describen gestaciones con una IP igual o superior a 3,3. Similares resultados son descritos por Coulam et al (55).

1.6.3 Formas de preparación endometrial

Cuando el ciclo de Reproducción Asistida se basa únicamente en la transferencia de embriones, bien criopreservados propios o donados, bien frescos, procedentes de un ciclo de ovodonación, la preparación endometrial adquiere gran importancia.

Se puede realizar el seguimiento ecográfico del ciclo natural de la mujer y programar la transferencia en función de este, o bien realizar un tratamiento hormonal sustitutivo para la preparación endometrial. La segunda opción es la única adecuada para aquellas mujeres sin función ovárica e, incluso, anovuladoras, mientras que, en las mujeres con ciclos menstruales conservados, nos permite un mejor control de los mismos, especialmente en casos de ovodonación con ovocitos frescos, en los que la estimulación ovárica de la donante y la preparación endometrial de la receptora van a la par. En cuanto a los resultados de uno y otro, los trabajos de Jun (58, 59) afirman que los ciclos sustituidos en los ciclos de ovodonación no aumentan la tasa de embarazo respecto al ciclo natural, mientras que otros autores (60) afirman lo contrario. Por otro lado, tanto una revisión Cochrane (61) como otra realizada por Groenewoud y colaboradores (62), que compara el ciclo natural y el sustituido en la transferencia de embriones criopreservados, no encuentran datos a favor de uno u otro procedimiento.

Se han descrito y utilizado muchos protocolos con el objetivo de preparar el endometrio para la recepción de embriones y, además, permitir la implantación y mantener los estadios iniciales de la gestación, hasta que la placenta adquiera su propia autonomía. Con la finalidad de emular lo máximo posible el ciclo natural, es necesaria la administración de estrógenos en la fase folicular para conseguir la proliferación endometrial y, a continuación, añadir gestágenos para producir la transformación secretora del endometrio durante la fase lútea (60, 63-65). Una revisión Cochrane de 2010, que compara las diferentes formas de preparación endometrial para las receptoras de embriones vitrificados o de ovodonación, concluye que no hay diferencias en cuanto a tasa de gestación clínica, mientras que disminuye la tasa de gestación y aumenta el riesgo de cancelación de la transferencia si la administración de progesterona comienza antes de la punción de la donante (66).

En cuanto a la duración del tratamiento únicamente con estrógenos, si bien la fase folicular fisiológica tiene una duración aproximada de 14 días, Younis y colaboradores (67) no observan un impacto negativo en biopsias de endometrio si se alarga este período. Por su parte, el equipo de Brooks (68) no encuentra un aumento significativo en el grosor endometrial, así como tampoco

la consecución de un endometrio de un grosor excesivo, con terapia estrogénica de más de 12 días de duración. En cuanto a la duración mínima necesaria de la terapia estrogénica, Michalas y colaboradores (69) describen buenos resultados con 6-11 días de tratamiento. Sin embargo, hay menos acuerdo sobre hasta qué límite puede mantenerse esta terapia sin que haya un impacto negativo en la tasa de embarazo. Aunque parece ser que puede prolongarse entre 3 y 15 semanas, la elevada incidencia de sangrado por disrupción (44%) a partir de las 9 semanas hace aconsejable no prolongarla por más tiempo (18). Soares y colaboradores, en su revisión de 3089 ciclos de ovodonación, observaron una disminución significativa en la tasa de gestación cuando la terapia estrogénica se prolongaba más de 7 semanas (21).

En los casos de mujeres con ciclos menstruales conservados, la supresión ovárica que se logra con la administración previa de un agonista de la GnRH (GnRH_a) resulta muy útil para conseguir la sincronización de los ciclos de donante y receptora en los casos de ovodonación (63), así como para programar y controlar adecuadamente los ciclos de transferencia de embriones criopreservados (70). Tradicionalmente, la administración del agonista se realiza en el día 21-22 del ciclo previo (20, 53, 71) o en la fase folicular del ciclo de tratamiento (48, 66). La administración previa de análogos de la GnRH no afecta a la implantación embrionaria (62, 72). Otra opción para desensibilización hipofisaria es la administración de antagonistas de la GnRH desde el primer día de menstruación, durante 5-7 días (73).

1.6.4 Vía de administración de los estrógenos

La vía de administración de los estrógenos puede ser oral (63, 64), transdérmica (63, 74), vaginal (63), subcutánea (18, 65, 75) o parenteral (53).

La pauta de administración de los estrógenos puede ser variable, con dosis crecientes de estrógenos exógenos, intentando imitar al máximo el ciclo natural, o fija, con una dosis diaria constante de estrógenos (18).

Las dosis de estrógenos propuestas son diversas (16, 18, 20, 53, 63, 65, 71, 75) :

- **Vía oral:**
 - Pauta variable con valerato de estradiol (2-6 mg/día).
 - Pauta fija con valerato de estradiol (4 o 6 mg/día); 17-estradiol (6mg/día) o estrógenos conjugados (3.75 mg/día).
- **Vía transdérmica:**
 - Pauta variable con parches de estradiol hemihidrato (0.05-0.4 mg de estradiol/día, equivalente a 1 parche de 50 mcg-4 parches de 100 mcg/2-4 días).
- **Vía vaginal:**
 - Pauta fija con estradiol micronizado (12 mg/día).
- **Vía subcutánea:**
 - Implantes de 17-estradiol de 75-100 mg o 100-250 mg.
- **Vía parenteral:**
 - 6 mg de valerato de estradiol, 2 veces por semana.

Actualmente, la vía oral es la más popular, aunque la vía transdérmica, menos invasiva que las vías parenteral, subcutánea y vaginal, podría presentar diversas ventajas hipotéticas sobre ella:

- Relación más fisiológica estradiol/estrona mediante by-pass de los tractos intestinal y biliar (63, 74, 76, 77).
- No sufre metabolismo de primer paso hepático (63, 78).
- Facilidad de administración, que contribuye a mejorar el cumplimiento (18).
- No interfiere con el tracto digestivo (vómitos) (18).

2 Justificación del estudio

La realización de ciclos de transferencia de embriones, tanto frescos, procedentes de ovodonación, como congelados, generados por la propia pareja o en el contexto de una embriodonación, es cada vez más frecuente en la práctica clínica de la reproducción asistida. Este incremento está relacionado con la avanzada edad reproductiva de las mujeres que acceden a este tipo de tratamientos, lo que se traduce en indicación clínica de ovodonación o embriodonación, y con el aumento de la supervivencia y desarrollo embrionario, gracias a la introducción de la vitrificación como técnica de congelación embrionaria.

Los ciclos de transferencia de embriones, frescos y congelados, precisan de una adecuada preparación endometrial, habitualmente mediante la administración de estrógenos exógenos, con el objetivo de alcanzar el desarrollo endometrial adecuado para la transferencia. La vía de administración de los estrógenos puede ser oral, transdérmica, vaginal, subcutánea y parenteral. El conocimiento de las ventajas e inconvenientes de las diferentes vías de administración nos permitirá poder realizar un adecuado asesoramiento clínico a las pacientes subsidiarias de transferencia de embriones.

La administración de estrógenos vía oral es la más utilizada, si bien la vía transdérmica podría ofrecer ciertas ventajas sobre ella, ya que carece de primer

paso hepático y, además, su comodidad de aplicación podría facilitar el cumplimiento terapéutico.

Este estudio está diseñado para confirmar si el protocolo con administración de estrógenos vía transdérmica mantiene o aumenta la probabilidad de conseguir una línea endometrial trilaminar de más de 7 mm de grosor en relación al número de días de tratamiento, así como la comodidad y satisfacción de la paciente utilizando esta vía y la tasa de embarazo, aborto, parto y niveles plasmáticos de estradiol, comparado con el protocolo convencional de administración de estrógenos vía oral.

3 Diseño del estudio

3.1 Material y Métodos

Proponemos un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, comparativo, para determinar la eficacia y seguridad de dos protocolos para preparar el endometrio en mujeres subsidiarias de transferencia de embriones.

Este ensayo clínico será unicéntrico y se desarrollará en el Centro Médico de Reproducción Asistida Crea (Valencia).

Este estudio ha sido registrado en el European Clinical Trials Database, con el nº EudraCT 2010 – 019448 – 38, así como en el ClinicalTrials gov: NCT01430650.

3.2 Selección de pacientes

La primera actividad del estudio debe ser la revisión de la historia clínica para identificar posibles candidatas y al mismo tiempo ver si se dispone de los datos necesarios o hay que realizar pruebas adicionales para verificar los criterios de selección.

A las pacientes que cumplen los criterios de inclusión requeridos para participar en este ensayo clínico (ver punto 4.3), se les entrega un

consentimiento informado (Anexo XVI), que deberán leer y firmar. Una vez obtenido el consentimiento, los datos de las pacientes son incluidos en una hoja de cálculo mediante la cual se les asigna, de forma aleatoria, uno de los dos tratamientos disponibles (estrógenos vía transdérmica mediante parches o vía oral mediante pastillas). La historia clínica de cada paciente se resume en una hoja de recogida de datos específica (Anexo XVII).

3.3 Criterios de inclusión

Podrán ser incluidas en el estudio las pacientes que cumplan los siguientes requisitos:

1. Mujer premenopáusica, perimenopáusica y postmenopáusica de $>18 < 50$ años de edad, que desee embarazo y sea subsidiaria de transferencia de embriones mediante una de las siguientes técnicas de reproducción asistida:
 - Ovodonación.
 - Transferencia de embriones vitrificados.
 - Embriodonación.
2. Niveles plasmáticos de prolactina < 30 ng/ml.
3. Cavidad uterina capaz de soportar la implantación de un embrión y/o de llevar a término un embarazo.
4. Frotis cervical (Papanicolaou) en los 3 años previos a la inclusión en el estudio.
5. Valor del índice de masa corporal al inicio de la estimulación ovárica, entre 20 y 30, ambos inclusive.
6. Confirmación de ausencia de embarazo antes de iniciar el ciclo de preparación endometrial.
7. Voluntad de ajustarse al protocolo durante toda la duración del estudio.
8. Haber dado el consentimiento informado, antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio que no forme parte de la asistencia médica habitual.

3.4 Criterios de exclusión

No podrá participar en el ensayo clínico cualquier paciente que cumpla, al menos, uno de los siguientes criterios:

1. Positividad conocida para los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis C ó B (VHC/VHB).
2. Enfermedades sistémicas de importancia clínica, tumores hipotalámicos o hipofisarios, cáncer de ovario, útero o mama; anomalías hormonales y/o patología médica, bioquímica, hematológica, que, a juicio del investigador, pueda interferir con el tratamiento hormonal sustitutivo.
3. Hemorragia ginecológica no filiada.
4. Ovarios con quistes de etiología desconocida.
5. Cualquier contraindicación para quedarse embarazada o para llevar el embarazo a término.
6. Alergia conocida a preparados de análogos de la GnRH, estrógenos o a alguno de sus excipientes.
7. Drogodependencia o historia de abuso de medicamentos o de alcohol en los 5 años previos.
8. Participación simultánea en otro ensayo clínico con medicamentos.
9. No querer o no poder ajustarse al protocolo del estudio.
10. Ciclo de preparación endometrial previo en el que no se consiguió un suficiente desarrollo de la línea endometrial.

3.5 Criterios de finalización del estudio

Una paciente que ha finalizado el estudio es aquella que ha completado todos los periodos del estudio, como están definidos en el protocolo, incluyendo las determinaciones postratamiento.

Se informará a las pacientes de su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que indicar el motivo de su decisión y sin que afecte a la asistencia sanitaria que reciben. Todo abandono quedará completamente documentado. Se hará un seguimiento para descartar un posible acontecimiento adverso subyacente.

El equipo investigador puede retirar a una paciente del estudio, en cualquier momento, si considera que es mejor para la paciente. Los criterios que se seguirán para decidir que una paciente debe abandonar el estudio pueden ser cualesquiera de entre los siguientes:

- Presenta un acontecimiento adverso de toxicidad de grado 3 ó 4 según la escala de toxicidad de la OMS.
- Presenta metrorragia por disrupción, secundaria a la proliferación endometrial producida por la administración de estrógenos exógenos.
- Retira su consentimiento de continuar participando en el estudio.
- Se aparta del protocolo de forma que afecte a las variables de evaluación.
- No desea iniciar el tratamiento.
- Hay una razón administrativa que lo requiera.

Estas pacientes se considerarán como pérdida y se retirarán del estudio. No obstante, estos pacientes podrán pedir al equipo médico modificar el tratamiento para poder continuar con la transferencia embrionaria.

El estudio finalizará cuando acabe el seguimiento de cada una de las pacientes incluidas, que llegará hasta el momento del parto en el caso de las pacientes que queden gestantes.

3.6 Valoración de seguridad durante el estudio

El objetivo de este ensayo clínico exploratorio, prospectivo, aleatorizado, comparativo, es determinar la eficacia y seguridad de dos protocolos para la preparación endometrial en pacientes subsidiarias de transferencia de embriones.

La evolución de las pacientes, en cuanto a eficacia y seguridad, se valorará en cada visita médica adaptada a la práctica diaria.

3.6.1 Notificación de las reacciones adversas que les suceden a los pacientes incluidos en un ensayo clínico con medicamentos

Se seguirá lo establecido en el Real Decreto 223/2004, y se tendrá en cuenta la guía detallada sobre la recogida, verificación y presentación de las notificaciones de reacciones adversas ocurridas en ensayos clínicos con

medicamentos de uso humano incluido en el Volumen 10 – ensayos clínicos de EudraLex “Normativa europea sobre medicamentos, así como el documento “Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004”.

3.7 Fármacos utilizados en el estudio

Los medicamentos siguientes forman parte del protocolo estándar de preparación endometrial en el centro participante. Se listan sin mencionar nombres comerciales porque puede emplearse cualquiera de las marcas disponibles.

- **Agonista de la GnRH:** Se utilizará cualquiera de los productos farmacéuticos comercializados. Se iniciará su administración el día 21 de ciclo. Se utilizará la vía de administración, subcutánea o nasal, contemplada en la ficha técnica.
- **Comprimidos de valerato de estradiol, 1 o 2 mg:** La preparación endometrial se realizará con comprimidos de estrógenos a una dosis inicial de 2 mg/día y, a partir del día 8, se aumenta la dosis a 4 mg/día y, si la línea endometrial no ha superado los 7 mm de grosor, a 6mg/día a partir del día 11.
- **Parches transdérmicos de estradiol hemihidrato 75 mcg:** El tratamiento se iniciará con 1 parche/48 horas a partir del día 2 de ciclo. Se aumentará la dosis a 2 parches/48 horas a partir del día 7 de ciclo y, si la línea endometrial es menor de 7 mm, se aumentará la dosis a 3 parches/48 horas a partir del día 12.
- **Progesterona natural:** Según la práctica asistencial habitual del centro, el apoyo de la fase lútea se realizará por vía vaginal y oral con uno de los preparados comercializados de progesterona natural. La dosis inicial será de 900 mg/día, repartidos en 600 mg vía vaginal y 300 mg vía oral.

La primera actividad del estudio debe ser la revisión de la historia clínica para identificar posibles candidatas y al mismo tiempo ver si se dispone de los datos necesarios o hay que realizar pruebas adicionales para verificar los criterios de selección.

3.7.1 Pautas de tratamiento en estudio

Las pacientes serán aleatorizadas a dos grupos. En ambos grupos, las pacientes iniciarán tratamiento con GnRHa el día 21 de ciclo para la supresión hipofisaria.

a) **Grupo I (estrógenos via oral):** Las pacientes de este grupo serán tratadas con la pauta habitual del centro:

- Comprimidos de valerianato de estradiol 1 o 2 mg:
 - Día +2 a +7: 2 mg.
 - Día +8 a +10: 4 mg.
 - A partir de día + 11: 6 mg. (Si línea endometrial \leq 7 mm)

Día ciclo	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
mg estrógenos/día	2	2	2	2	2	2	4	4	4	6	6	6	6	6	6

Tabla 2 Pauta de estrógenos via oral

b) **Grupo II (estrógenos transdérmicos):**

- Parches de hemihidrato de estradiol 75 μ g:
 - Día +2 a +4: 1 parche.
 - Día +4 a +6: 1 parche.
 - Día +6 a +8: 2 parches.
 - Día +8 a +10: 2 parches.
 - Día +10 a +12: 2 parches
 - A partir de día +12: 3 parches (Si línea endometrial \leq 7 mm)

Día ciclo	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Nº de parches	1		1		2		2		2		3		3		3

Tabla 3 Pauta de estrógenos transdérmicos

3.8 Randomización

Las pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que hayan dado su consentimiento para participar en el estudio, serán registradas, de forma

anónima, en una hoja de cálculo que, de manera aleatoria, les asignará una de las 2 pautas disponibles (pastillas o parches).

3.9 Estimulación y punción ovárica de la donante

3.9.1 Estimulación ovárica

En los casos de ovodonación, se deberá realizar la estimulación ovárica en la donante de ovocitos. Si está previsto que los ciclos de donante y receptora vayan en paralelo para que la punción de la donante esté coordinada con la preparación endometrial de la receptora y sea posible hacer una transferencia de embriones en fresco, habrá que valorar si es conveniente que la donante tome uno o más ciclos de anticonceptivos previos a la estimulación ovárica, para sincronizar su ciclo con el de la receptora.

La elección del tipo (FSH recombinante, HMG, corifolitropina) y la dosis de gonadotrofina utilizada se hará en función de la reserva ovárica y el perfil hormonal (niveles de FSH, LH y Estradiol en día 2º o 3º de ciclo) que presente la donante.

Se utilizará el protocolo con antagonistas en pauta flexible (introducción de Ganirelix o Cetrorelix 0.25 mg / día, a partir de niveles de estradiol en sangre > 400 pg/ml o de la medición de algún folículo de 12-14 mm), para permitir la inducción de la ovulación con un bolo de agonista (0.35 mg de Acetato de Leuprorelina o 0.2 mg de Acetato de Triptorelina), y minimizar así el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Se realizará monitorización ecográfica y determinación de los niveles de Estradiol en sangre y, una vez se consideren adecuados, se pautará la punción ovárica 35 horas después de la administración del bolo de agonista de la GnRH.

La noche antes de la punción, la donante deberá tomar una dosis única de antibiótico (Azitromicina 1 g), con la cena.

3.9.2 Punción ovárica

La punción-aspiración ovárica se realizará bajo sedación. Se utilizará una aguja de punción de 18 G y se aspirará a una presión de 160-180º. El proceso se ejecutará siguiendo los siguientes pasos:

- Cuando la paciente entre en quirófano se le preguntará nombre y apellidos, alergias y se confirmará que ha tomado el antibiótico y se ha puesto la última inyección para desencadenar la ovulación el día y a la hora pautada.
- Colocación de la paciente en la mesa de quirófano con perneras. Sujetar las piernas.
- Ecografía transvaginal para confirmar no ovulación, medir línea endometrial y valorar repleción vesical.
- Sondaje vesical solo si se observa vejiga llena durante la ecografía.
- Ajustar el ecógrafo en función punción folicular.
- Gel en sonda vaginal y colocar funda de ecógrafo en la punta sin tocarla.
- Ponerse guantes estériles y bajar funda del ecógrafo. Colocar guía.
- Colocar los paños en cada una de las piernas de la paciente.
- Poner espéculo y realizar tres lavados con Clorhexidina y gasas:
 - o 1º Lavado: Secar con gasas.
 - o 2º Lavado: Retirar restos de moco con pinzas de anillas.
 - o 3º Lavado: Retirar restos de Clorhexidina mediante movimientos suaves del espéculo.
- Un lavado largo con suero estéril en vagina y en parte superior del espéculo. Secar con gasas y retirar espéculo. No debe quedar líquido en el fondo de saco de Douglas.
- Coger la aguja y realizar aspiración de medio de cultivo.
- Introducir la sonda vaginal y colocar aguja.
- Punción y aspiración folicular del ovario izquierdo: el auxiliar va avisando de que va saliendo correctamente el líquido folicular y de cuándo finaliza para pasar al siguiente folículo. Ir contando cuántos folículos se pinchan.
- Pasar al ovario derecho y repetir el proceso. En caso de observar un ovario más inaccesible, se empezará la punción por el ovario de más fácil acceso.
- Retirar aguja aspirando y aspirar de nuevo medio de cultivo.
- Colocar espéculo y realizar un lavado con clorhexidina y secar con gasas.
- Confirmar hemostasia en los dos puntos de punción y retirar espéculo.

3.9.3 Preparación del laboratorio

El día anterior se habrán preparado las placas necesarias para cada paciente, dependiendo de la técnica a realizar y el número de ovocitos esperados.

20-30 min antes de la aspiración folicular se habrán preparado todas las cosas necesarias:

- Se ponen las Placas de Petri encima de la superficie de la campana K-System, que se usarán en la punción y así ya estarán calientes. La campana de flujo K-System está programada para que se conecte cada mañana 1 hora antes de empezar a trabajar, y así alcance la temperatura adecuada. En el caso de que, por algún problema, no se hubiese conectado, se puede utilizar la campana Thermo con las placas calefactoras Labotect.
- Se pone una placa 3001 (balsita) a calentar, donde se irán depositando los óvulos que se vayan encontrado en el contenido folicular.
- Se sacan de la nevera: Dos tubos de MOPS de 3 mL por paciente, y se dejan en el taco calefactor o dentro del incubador (con el tapón cerrado). Estos tubos de MOPS se utilizarán para:
 - El lavado de la aguja de aspiración.
 - Llenar la balsita en la que se depositarán los ovocitos encontrados.
 En este caso, el MOPS precisa ser cubierto con 2-3 ml de aceite caliente y no gaseado.

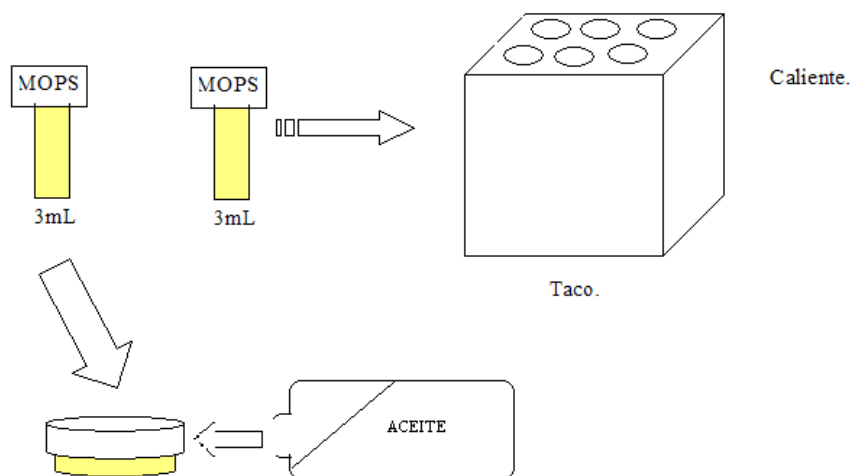


Ilustración 4 MOPS

- Se habrá preparado también una pipeta Pasteur corta, cuyo extremo habremos pasado por la llama.
- En quirófano, el auxiliar, el día previo, habrá dejado tubos encima de la placa calefactora del aspirador, junto con los tacos calefactores.

El día de la aspiración se conecta, 15-30 minutos antes de la intervención, el calentador de tubos portátil Fornax, para que alcance la temperatura necesaria.

3.9.4 Aspiración y búsqueda de complejos corona-cumulus-ovocito (CCO)

1. En quirófano: una vez sedada la paciente, el ginecólogo, previamente a iniciar la aspiración folicular, aspirará la mitad del tubo de MOPS, con el objetivo de lavar el interior de la aguja, por si quedasen trazas de metal.
2. El auxiliar de quirófano será el encargado de ir cambiando los tubos a medida que se vayan llenando con el líquido folicular. Mientras se van rellenando, los tubos se encuentran en los calentatubos portátiles. Una vez lleno cada tubo, se dejará en los tacos calefactados.
3. La bióloga se llevará el taco con uno o dos tubos al laboratorio para buscar los ovocitos recuperados.
 - o Se vacía el tubo en la placa Petri, y se busca en la lupa si hay ovocitos (CCO), y con la pipeta se pasan a la balsita de lavado de MOPS cubierta de aceite, donde se irán depositando todos los ovocitos encontrados.



Ilustración 5 Vaciado de líquido folicular

- La bióloga vuelve a quirófano a por otro tubo (y así sucesivamente), hasta que no queden más placas por revisar.
4. Se saca la placa de IVF de lavado (placa de 4 pocillos) del incubador y se lavan los ovocitos recuperados en todos los pocillos. Se depositan todos los ovocitos juntos en el último de los pocillos
 5. Se guarda la placa en el incubador correspondiente.

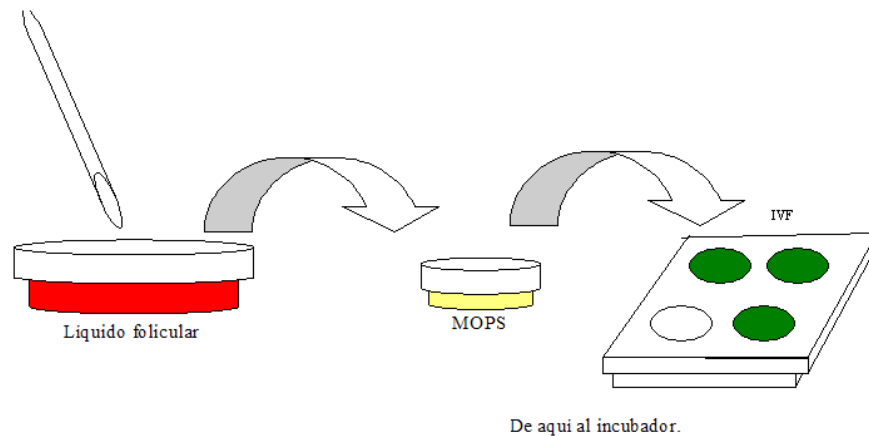


Ilustración 6 Esquema de trabajo en la punción

3.10 Inseminación de los ovocitos

Una vez obtenidos los ovocitos de la donante, estos serán inseminados en el Laboratorio de FIV con espermatozoides de la pareja de la mujer receptora o con espermatozoides de donante anónimo, según lo requiera la historia clínica.

La inseminación de los ovocitos se realizará mediante Fecundación in Vitro convencional (FIV) o Microinyección Espermática (ICSI), de acuerdo con las características del semen y la indicación clínica.

3.10.1 Preparación de los ovocitos

Según la técnica que se vaya a realizar (FIV ó ICSI), los ovocitos pasaran por diferentes pasos.

3.10.1.1 En el caso de realizar ICSI

Los ovocitos se decumularán:

1. Se prepara la placa correspondiente, que se deja atemperar unos 5-10 minutos encima de la placa calefactora de la campana.

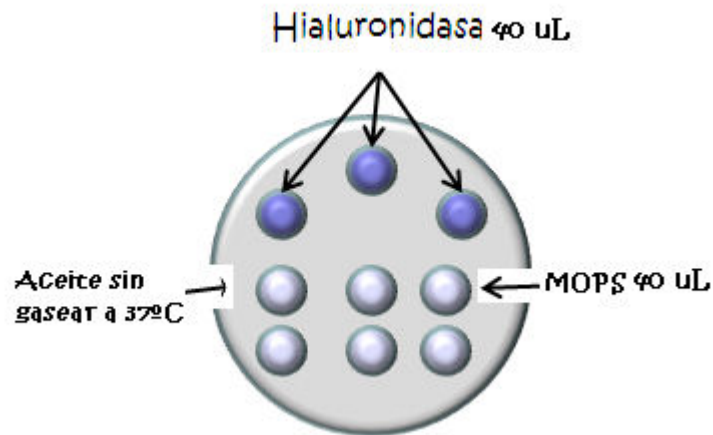


Ilustración 7 Placa para ICSI

2. Se hacen Pipetas para pelar de diferentes diámetros internos, mediante el estiramiento de pipetas Pasteur calentadas en la llama. Se pone un capilar de 140um de diámetro interno (COOK) preparado en el Stripper.
3. El proceso de decumulación consiste en:
 - Con una pipeta Pasteur de las cortas, se pasa el Complejo corona cúmulus-ovocito de la placa de IVF de 4 pocillos a una de las gotas de MOPS, para dejar en ella todos los restos que le puedan quedar de IVF.
 - Con otra pipeta Pasteur de las cortas, se coge el CCO y se pasa a una de las gotas de Hialuronidasa, en esta gota solo puede estar unos segundos, debido a la toxicidad del ácido, y se sube-baja unas cuantas veces con esta pipeta, cambiamos entonces a una más fina, para sacar ya el ovocito de la hyaluronidasa.
 - Con el Stripper y el capilar, vamos a ir lavando por las diferentes gotas, repetidas veces, hasta que ya no queden células de la granulosa.
 - Pasaremos el ovocito decumulado a la placa pequeña de IVF.
4. Maduración de los ovocitos: se valorará el número de ovocitos en cada estadio.

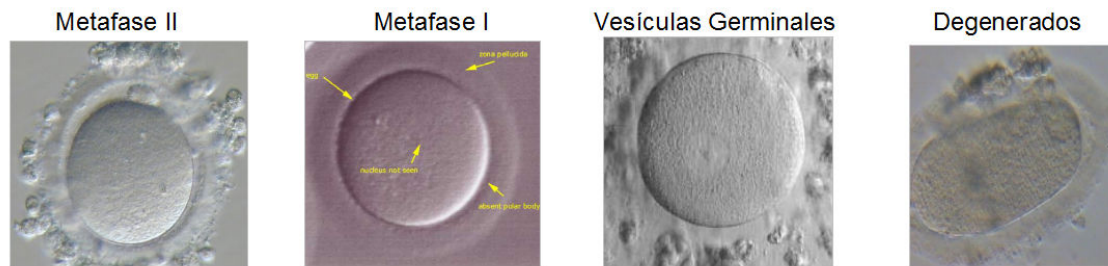


Ilustración 8 Estadio madurativo de los ovocitos

3.10.1.2 En el caso de realizar FIV

Los ovocitos no se decumulan, solo se pasarán a la placa que inseminación preparada el día anterior, con microgotas de 30 uL de IVF, cubiertas de aceite gaseado.

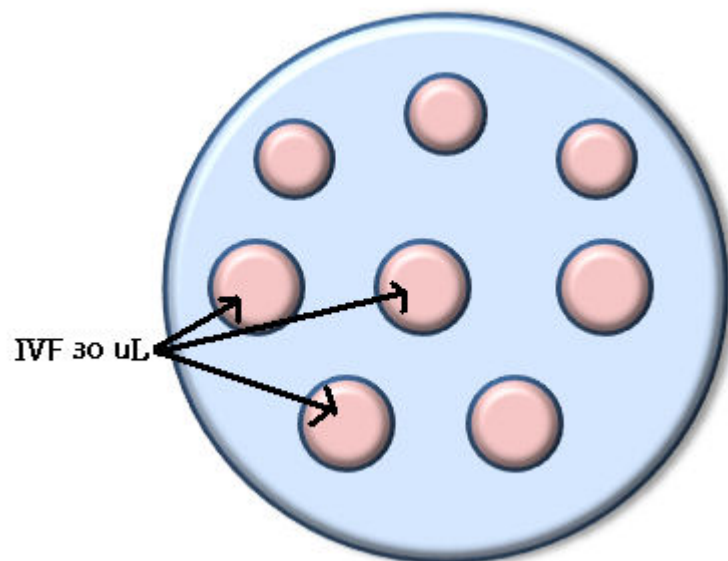


Ilustración 9 Placa para FIV

3.10.2 Preparación del semen

El proceso de capacitación se realizará de una forma u otra, según las características de la muestra:

3.10.2.1 Muestras normozoospermicas o con factor masculino leve

Las muestras de semen que llegan al laboratorio de FIV son capacitadas mediante el protocolo de gradientes de densidad.

- Los medios utilizados para el gradiente son: Puresperm PS100-100 diluido en G-MOPS PLUS (Vitrolife, ref: 10130).
- El medio de lavado será diferente dependiendo de la técnica que se aplique. Para una FIV clásica se lavará y resuspenderá en G-IVF-PLUS (Vitrolife, ref: 10136) y si es para un ICSI se lavará y resuspenderá con G-MOPS-PLUS.
- Los medios se deben atemperar una media hora antes de su uso: los gradientes a temperatura ambiente y el medio de lavado en el incubador a 37°C (el MOPS con tapón cerrado y el IVF desde el día anterior con tapón abierto).
- Una vez preparada la muestra, debe dejarse en la campana de flujo a temperatura ambiente, ya que *la fragmentación aumenta con la temperatura.*
- Al igual que con las inseminaciones, el tiempo que pase entre la capacitación y el uso de la muestra debe ser el menor posible, ya que la fragmentación también aumenta con el tiempo.

3.10.2.2 Muestras con factor masculino muy severo o biopsia testicular en fresco

- En lugar de realizar gradientes, realizaremos un lavado (500g, 10 minutos) y el pellet se resuspenderá en el mínimo volumen posible de G-MOPS-PLUS.
- En el caso de las biopsias testiculares en fresco hay que tener en cuenta que la muestra llegará al laboratorio directamente de quirófano (tejido testicular). Para poder procesarla hay que sumergirla en 3 mL de G_MOPS-PLUS en una placa Falcon de 35mm y romper el tejido. Para ello utilizaremos 2 portaobjetos estériles rompiendo poco a poco el tejido con los bordes de estos. Una vez terminado este paso, se coge el medio con la ayuda de una pipeta, se pasa a un tubo y se procesa la muestra.

- En estos casos, es mejor conservar los sobrenadantes por si hay que volver a procesar la muestra.

3.10.2.3 Muestras congeladas (incluidas las muestras de banco de semen)

- En este caso se diluirá con G-MOPS-PLUS (1 mL por pajuela) y después se procesará por gradientes de densidad (arriba descrito).
- En el caso de biopsias testiculares, factor masculino muy severo (oligoastenozoospermia) o muestras ya lavadas (infecciosos) no se procesará por gradiente. Una vez diluida la muestra, se hará un lavado y se resuspenderá el pellet con el mínimo volumen de G-MOPS-PLUS.

3.10.3 Fecundación in vitro (FIV)

- Cada uno de los ovocitos (ó CCO) había sido depositado en una de las microgotas de 30 uL de IVF de la placa de inseminación.
- A continuación, tras la capacitación del semen, se tiene que volver a valorar la muestra capacitada para conocer la concentración final de espermatozoides tipo A.
- Se aconseja inseminar los ovocitos con una concentración aproximada de **250.000 tipo A/ml**. Como la gota no es de 1 ml, sino de un volumen menor (normalmente de 30 µl), debemos calcular cuántos espermatozoides se deben añadir a esa gota para conseguir la concentración deseada. Para ello, se aplicará la siguiente fórmula:

$$\frac{((Vg + 5\mu l) \times Cd)}{(Cspz - Cd)}$$

Donde:

- V_g : Volúmen de la gota
- C_d : Concetrnación deseada
- C_{spz} : Concentración final spz tipo A

Además, los 5µl se pasan junto al ovocito.

Ejemplo:

Para una gota de 30µl, Concentración deseada de 250.000/ml. Con unos 8 millones/ml tipo A post capacitado:

$$\frac{(30 + 5) \times 250.000}{8.000.000 - 250.000} = \frac{8.750.000}{7.750.000} = 1,13\mu\text{l}$$

Entonces se inseminaría con 1,13µl de la muestra capacitada.

Para calcular el **número de espermatozoides tipo A por ovocito**, se multiplica el volumen inseminado en ml por la concentración de espermatozoides tipo A/ml de la muestra con la que se insemina.

Ejemplo:

Si en el caso anterior se inseminara con 1,5µl, se añadiría:

$$8.000.000 \times 0,0015 \text{ ml} = 12.000 \text{ spz/ovocito}$$

Es preferible que el volumen inseminado no sea inferior a 1 µl ni superior a 5µl.

Se utilizan para inseminar unas puntas 0,1-10µl (Sigma), porque son de mayor longitud, para evitar tocar con la pipeta dentro del tubo.

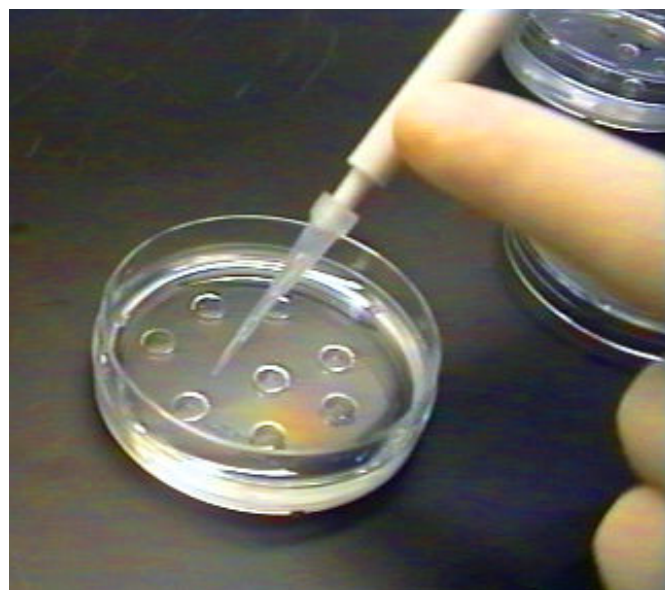


Ilustración 10 Inseminación de los ovocitos (FIV)

Los ovocitos se denudan al día siguiente, para poder ver bien la fecundación.

3.10.4 Microinyección Espermática (ICSI)

3.10.4.1 Preparación del microinyector

- 1º. En primer lugar, hay que purgar los microinyectores. Se realizará en un tubo que contiene aceite. Se purga, saldrán primero burbujas de aire y cuando ya salga aceite, se deja de extraer y se carga el microinyector de aceite hasta que todo el sistema esté lleno.
- 2º. Se deja salir aceite por los microinyectores, para asegurar que realmente no quedan burbujas, y se colocan las pipetas. El menisco de aceite debe alcanzar, aproximadamente, el tercio de la longitud de la pipeta.
- 3º. Se invierten las pipetas y se alinean.



Ilustración 11 Microscopio con microinyectores

Es muy importante asegurarse de que las pipetas están adecuadamente anguladas, principalmente las de ICSI. Para ello, hay que enfocar la punta de la pipeta, observar la graduación del micrométrico y moverla hasta conseguir enfocar el extremo superior de la pipeta de ICSI. El micrométrico debe medir entre 30-40 grados más que con la parte inferior, ya que el modelo utilizado precisa esta angulación.

3.10.4.2 Preparación de la placa de microinyección

La placa se prepara de diferentes maneras, dependiendo de la calidad del semen.

Para la microinyección, se utiliza la tapa de las placas embriotestadas FALCON 353652.

- **Muestra de semen con movilidad adecuada:**
 - o Las gotas son de un volumen de 5µL.

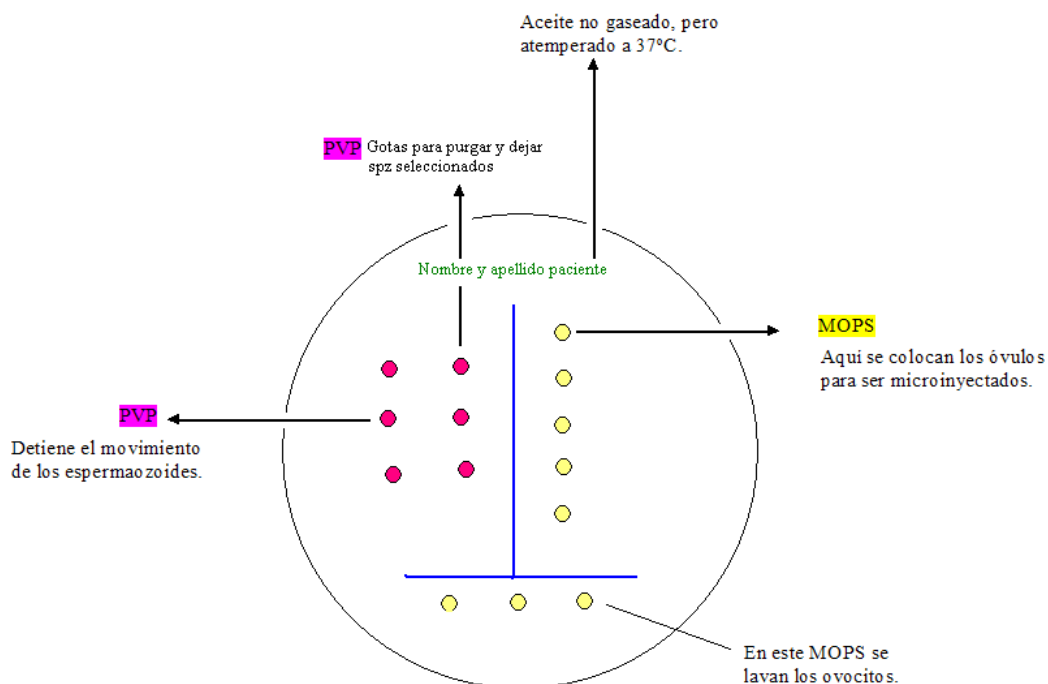


Ilustración 12 Placa para ICSI semen con movilidad adecuada

- **Muestra de semen con escasa movilidad:**

Si el semen tiene muy baja movilidad, puede ser que en el PVP los espermatozoides no se muevan. Para poder seleccionar más fácilmente, se ponen gotas de MOPS de 5 μ L y, así, los espermatozoides no ven disminuida su movilidad.

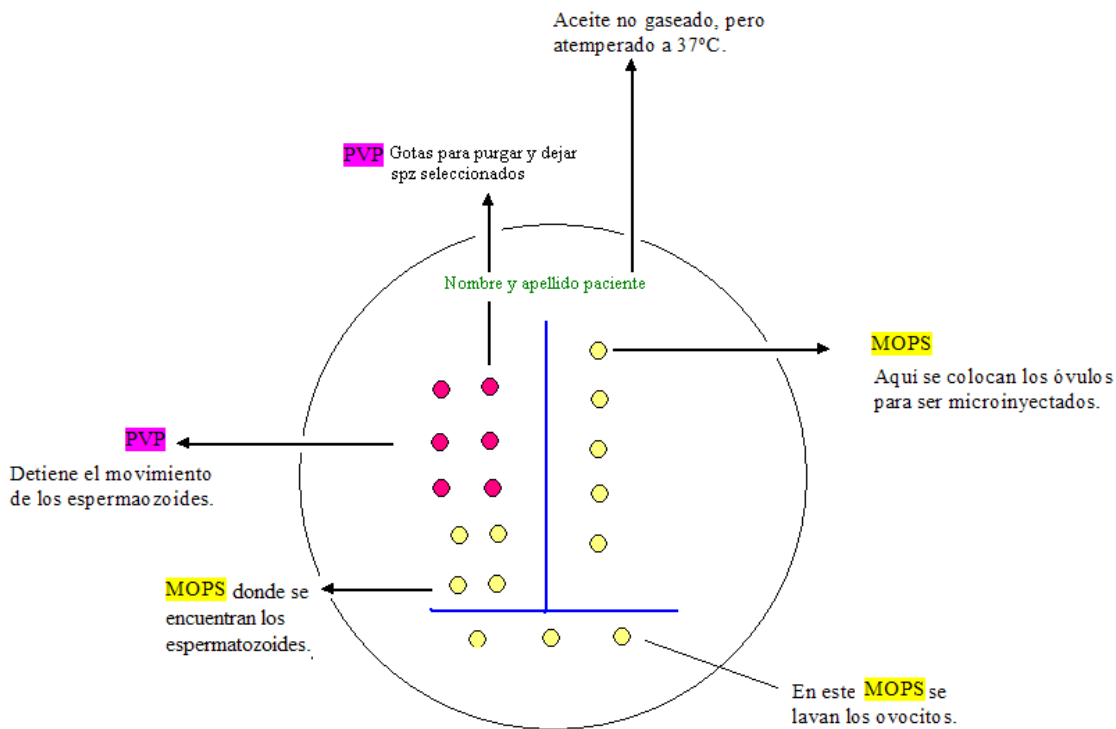


Ilustración 13 Placa para ICSI semen con escasa movilidad

- **Muestra de semen sin movilidad:**

- En casos como aspiración de epidídimo, biopsia de testículo o criptozoospermias, se preparara como la anterior, y además habrá unas gotas de MOPS en las que se añade pentoxifilina, (Hemovás) que incrementa la concentración de AMPc (durante un tiempo, el metabolismo del espermatozoide se encuentra incrementado, pero con el tiempo baja la movilidad nuevamente).
- Las gotas se hacen con: 4 μ L de MOPS + 1 μ L de pentoxicilina + Semen.
- La adición de los espermatozoides, se puede realizar con ayuda de una pipeta estirada, sobre la gotita de MOPS-Pentoxicilina.

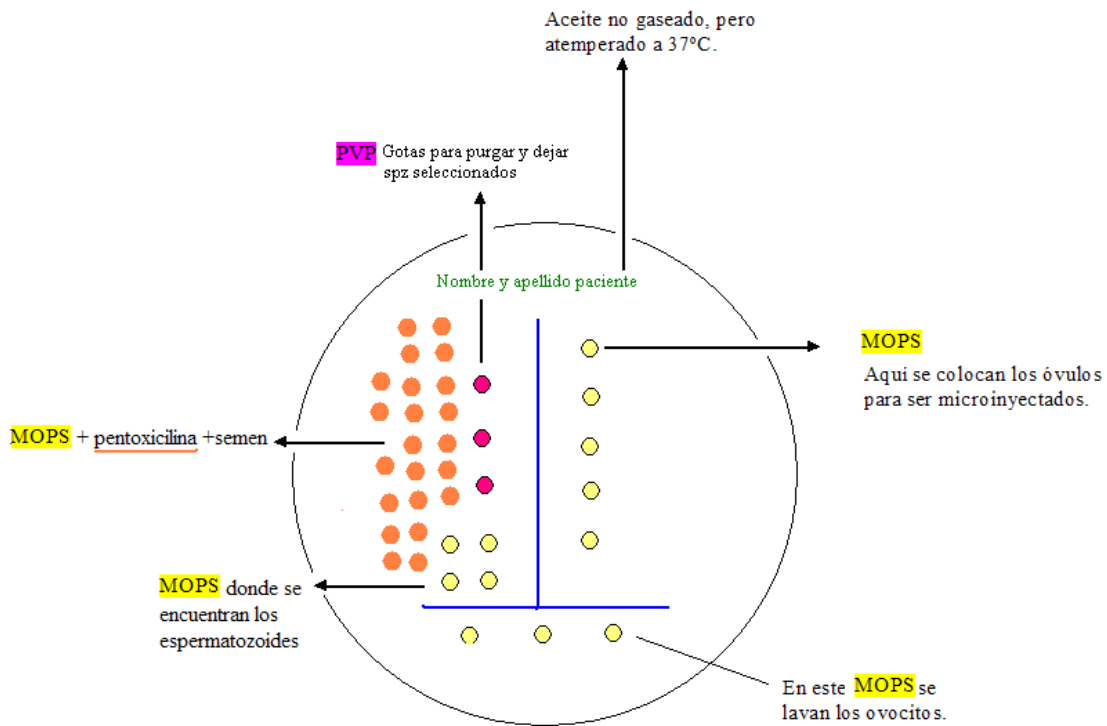
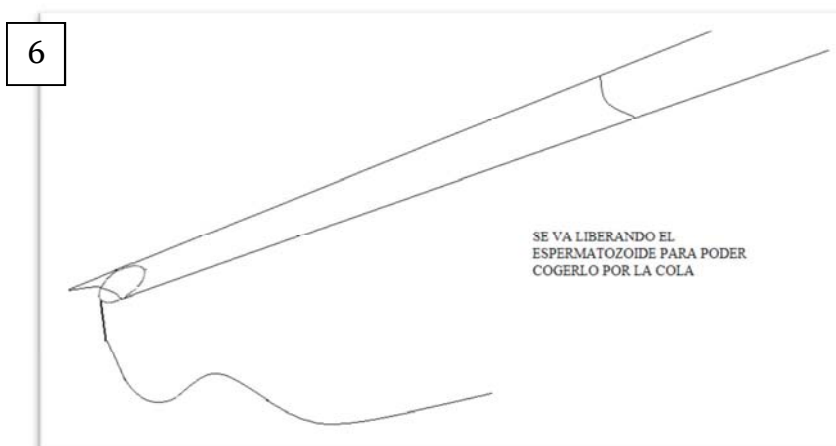
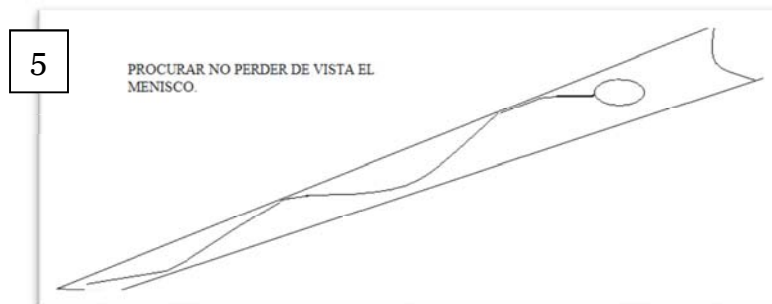
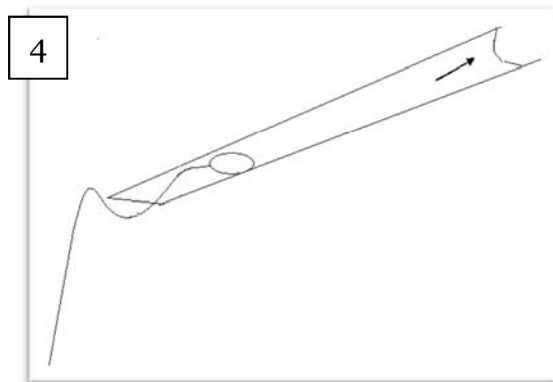
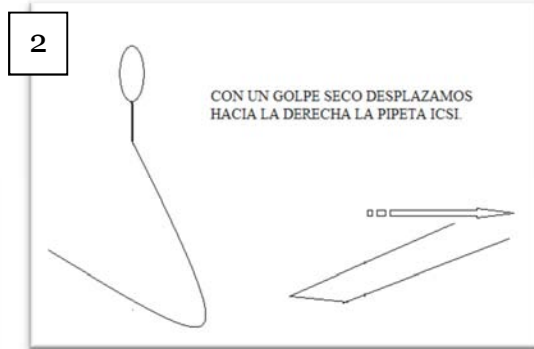
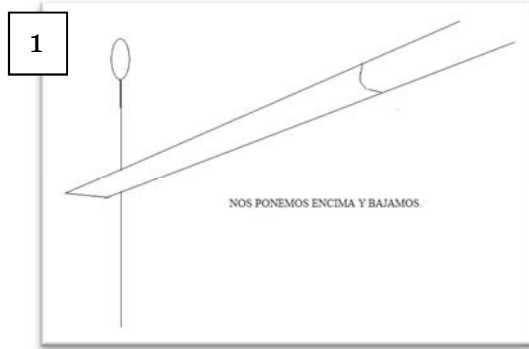


Ilustración 14 Placa para ICSI semen sin movilidad

3.10.4.3 Microinyección

En primer lugar, en el objetivo de 20X, se enfoca el borde de una gota de PVP, sin espermatozoides. Se baja la pipeta de Holding hasta que esté enfocada. Posteriormente, se aspira y suelta PVP, así la pipeta irá más suave. Se sube la Holding. Se repetirá la operación con la pipeta de ICSI.

Se busca una gota de PVP con espermatozoides, se enfoca el borde y se baja la pipeta de ICSI hasta que quede enfocada. Se cambia al objetivo de 40X, se sube un poquito la pipeta, y se buscan espermatozoides móviles y, sobre todo, con una buena morfología. Una vez seleccionado el espermatozoide, se coloca la pipeta la ICSI sobre la cola, bajando y desplazándose a la derecha, para conseguir golpear el flagelo del espermatozoide. De este modo, se romperá la membrana del espermatozoide, y al quedar ésta desestabilizada, se desencadenará la reacción acrosómica (necesaria para que se produzca la fecundación).



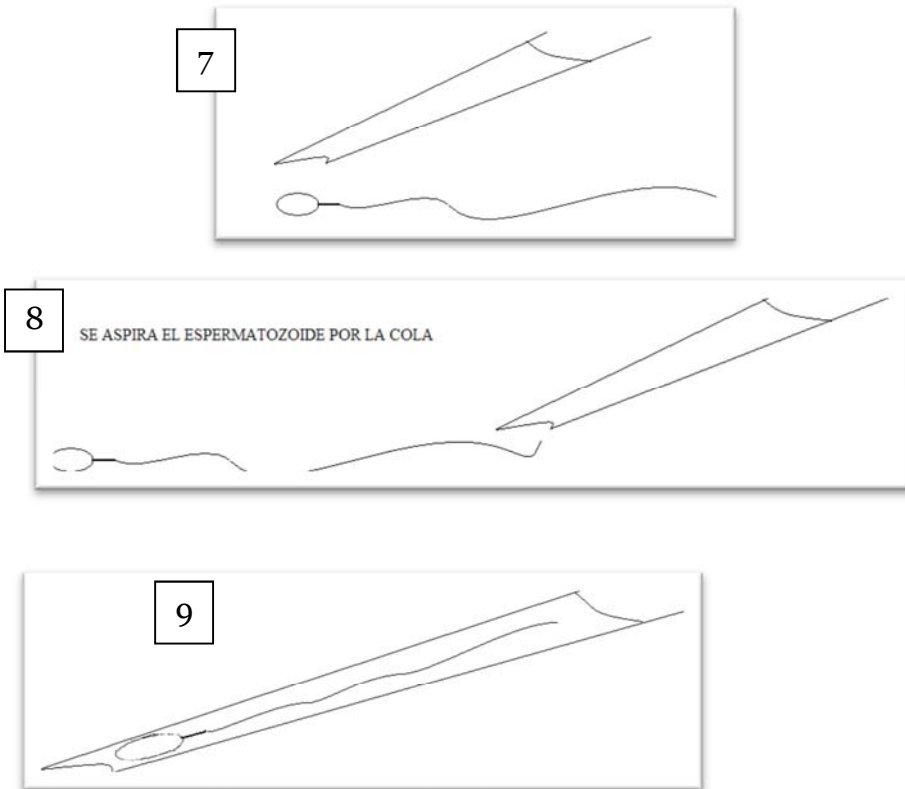


Ilustración 15 Secuencia de captura del espermatozoide

Se aspira por la cola, porque el espermatozoide debe ser microinyectado en el ovocito haciendo que entre primero la cabeza.

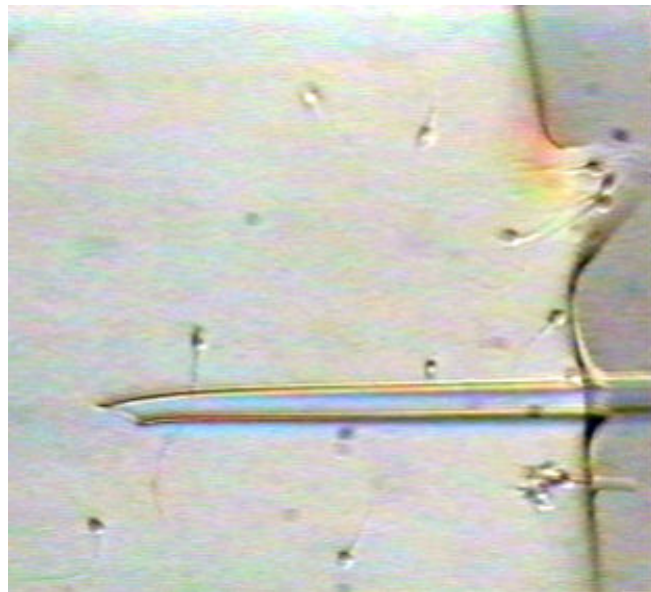


Ilustración 16 Captura del espermatozoide

A continuación, se enfoca a 20x o 40x la gota de MOPS en la que se encuentra el ovocito.

Una vez enfocado el ovocito, se bajan las micropipetas hasta tenerlas enfocadas, lo que significa que se encuentran en el mismo plano.

Con la pipeta de ICSI, se coloca el ovocito con el corpúsculo polar hacia arriba o hacia abajo, (a las 6- 7 ó a las 11-12 horarias), y se sujeta el ovocito con la de Holding.



Ilustración 17 ICSI 1

Se aproxima la pipeta ICSI a al ovocito, hasta llegar al borde.

Entonces, se pincha el ovocito. Al formarse el cono, se enfocan de nuevo los bordes del óvulo y el cono.



Ilustración 18 ICSI 2



Ilustración 19 ICSI 3

Una vez dentro, se aspira lentamente, hasta que se ve romper la membrana. En ese momento, se libera el contenido de la pipeta ICSI hasta depositar el espermatozoide, con la menor cantidad posible de PVP. Al microinyectar puede formarse o no cono, según la rapidez con la que se rompa la membrana.

Se saca la pipeta ICSI y se suelta el ovocito.



Ilustración 20 ICSI 4

Una vez terminada la microinyección, se pasan los ovocitos a una placa con gotas de G1, hasta que se observe la fecundación a las 17-20 horas de la microinyección.

3.10.5 Fecundación y valoración embrionaria

Para una técnica y otra, al día siguiente (Día+1), se valorará el número de ovocitos fecundados y, a partir de ese momento, se realizará una evaluación diaria de la evolución de los embriones obtenidos, según los criterios de ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción) (79):

CALIDAD	Día transferencia	Nº de células (→ indica paso de D+2 a D+3)	% fragmentación	Similitud de tamaño*	Multinucleación	Citoplasma	Zona pelúcida
A	D+2	- 4	- ≤ 10%	Iguales o semejantes	No	No vacuolas	Normal
	D+3	- 4 → 7-8	- No tipo IV				
B	D+2	- 2 ó 5** - 4 (si frag. 11%-25%)	- ≤ 25				
	D+3	- 4 → 7-8 (si frag. 11%-25%) - 4 → ≥ 9 - 2 ó 5 → ≥ 7	- No tipo IV				

* El patrón de semejanza o igualdad entre blastómeros sólo es valorable en estadios de 2, 4, 8 y 16 células.

** Con preferencia a 5 células.

CALIDAD	Día transferencia	Nº de células (→ indica paso de D+2 a D+3)	% fragmentación	Multinucleación	Citoplasma	Siempre que exista
C	D+2	- 2, 4 ó 5 (si frag. 26%-35%) - 3* ó 6**	- ≤ 35% - No tipo IV	No	No o escasas vacuolas	- Desigualdad en el tamaño celular. - Vacuolas escasas - Zona pelúcida anormal sin eclosión asistida***
	D+3	- 2 ó 4 ó 5 → ≥ 7 (si frag. 26%-35%) - 6 → ≥ 8 - 2 ó 4 → 6 - 3* → ≥ 6				
D	D+2	- 1 ó > 6 - 3 (células semejantes)				- Multinucleación. - Vacuolas abundantes. - Fragmentación > 35. - Fragmentación tipo IV. - Anillo acitoplasmático D+3
	D+3	- 1 ó > 6 → cualquier valor - cualquier valor → < 6 - De D+2 a D+3 sólo ha aumentado 1 célula				

* 1 célula grande y 2 pequeñas.

** Con preferencia a 6 células.

*** Si la única alteración es la ZP anormal se considerará preembrión de calidad C. Si se realiza eclosión asistida pasa a calidad B.

Tablas IV y V. Tablas de asignación de la calidad preembrionaria en función de las variables consideradas.

Tabla 4 Criterios de ASEBIR. Día +2 y día +3 de desarrollo embrionario.

CALIDAD	Organización en blastocisto	Zona pelúcida	MCI	Tamaño MCI *	trofoectodermo	Grado de expansión **
Blastocisto A	En D+5	Afinada en D+5	Oval y compactada en D+5	3800 µm ² - 1900 µm ²	Epitelio homogéneo Células elípticas	El blastocelo ocupa todo el volumen del preembrión
Blastocisto B	En D+5	Afinada en D+5	Oval y compactada en D+5	3800 µm ² - 1900 µm ²	Epitelio irregular	
Blastocisto C	En D+6			< 1900 µm ²	Epitelio homogéneo Células elípticas	
Blastocisto D	En D+6			< 1900 µm ²	Epitelio irregular Células escasas	

* 3.800 µm² es comparable al tamaño de un blastómero de un preembrión en estadio de 4 células.

** Blastocisto colapsado: es un mecanismo natural que tiene lugar en el estadio de blastocisto y que, si ocurre, habrá que observarlo de nuevo. No hará cambiar la categoría asignada al preembrión.

Tabla VI. Tabla de asignación de la calidad del blastocisto en función de las variables consideradas.

Tabla 5 Criterios de ASEBIR. Blastocistos.

Con el objetivo de realizar la mejor selección embrionaria posible, la transferencia embrionaria se pautará entre día+3 y día+5 (estadio de blastocisto), basándose en el número de embriones viables y su evolución.

3.11 Desvitrificación embrionaria

En los casos de criotransferencia, tanto de embriones donados como propios, se realizará la desvitrificación embrionaria el día indicado, según el día de desarrollo en el que fueron vitrificados los embriones y las características endometriales y el momento del ciclo de la receptora.

Una vez desvitrificados los embriones, se confirmará su supervivencia (Anexo XIV). Si no hubiese supervivencia y la pareja no tuviese más embriones vitrificados, se cancelaría la transferencia embrionaria.

El cultivo embrionario, para valorar evolución de los embriones, tendrá una duración variable, en base al día en que fueron vitrificados y a la indicación clínica:

- Embriones vitrificados en día+3: Cultivo 24 o 48 horas y transferencia en día+4 (estadio de mórula) o en estadio de blastocisto.
- Embriones vitrificados en día+4: Cultivo 24 horas y transferencia en estadio de blastocisto.
- Embriones vitrificados en día+5 o día+6: Cultivo de 4-5 horas y transferencia.

Si todos los embriones vitrificados detuviesen su desarrollo y la pareja no tuviese más embriones vitrificados, se cancelaría la transferencia embrionaria.

3.12 Valoración ecográfica de la receptora

El grosor endometrial se valorará mediante ecografía transvaginal. Se utilizará un ecógrafo Voluson E6 – GE Healthcare. La medición ecográfica se valorará en un corte longitudinal del útero y, preferiblemente, a 1 cm del fundus, donde el endometrio está más engrosado.

El primer control ecográfico se realizará el día 10 ± 1 del ciclo menstrual. Si la línea endometrial es trilaminar y superior a 7 mm, se podrá programar la transferencia embrionaria. En caso de que la línea endometrial no cumpla dichos criterios, se aumentará la dosis de estrógenos según pauta y se realizará un nuevo control ecográfico el día 15 ± 1 .



Ilustración 21 Voluson E6 – GE Healthcare

En el caso de que la paciente esté realizando un tratamiento de ovodonación y su línea endometrial esté preparada en cualquiera de los controles, pero su donante asignada, cuyo tratamiento va en paralelo, no esté preparada para la punción folicular, se continuará con la dosis de estrógenos sin variación alguna y se realizará un siguiente control ecográfico si se considera indicado.

3.13 Técnica de determinación del Estradiol

Se realizará una extracción sanguínea, el día del control ecográfico en que la línea endometrial ha superado los 7 mm de grosor, para cuantificar los niveles de estradiol en sangre.

La determinación de los niveles de Estradiol en sangre se realizará mediante el test Elecsys Estradiol II, que es un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de los niveles de estradiol en suero y plasma humanos. Este inmunoensayo (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en los inmunoanalizadores Elecsys y Cobas e.

El test Elecsys Estradiol II se basa en un principio de test competitivo, empleando un anticuerpo policlonal específicamente dirigido contra el 17 β -estradiol. El estradiol endógeno, liberado de la muestra por la mesterolona, compete con el derivado añadido del estradiol marcado con quelato de rutenio por los sitios de fijación del anticuerpo biotinilado. El principio de competición tiene una duración total de 18 minutos:

- 1^a incubación: Al incubar la muestra (35 μ l) con un anticuerpo biotinilado específico anti-estradiol, se forma un inmunocomplejo, cuya cantidad depende de la concentración del analito en la muestra.
- 2^a incubación: Tras la adición de un derivado de estradiol marcado con quelato de rutenio y de micropartículas recubiertas de estreptavidina, se forma un complejo anticuerpo-hapteno que ocupa los puntos de fijación aún libres del anticuerpo biotinilado. El complejo total se fija por interacción entre la biotina y la estreptavidina a la fase sólida.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida, se produce una reacción quimioluminiscente, cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema, a partir de una calibración a dos puntos y una curva principal incluida en el código de barras del reactivo.

Las determinaciones de estradiol de nuestro estudio han sido realizadas en suero, en el inmunoanalizador Elecsys 2010.



Ilustración 22 ELECSYS 2010

Los niveles de estradiol han sido medidos en pg/ml.

3.14 Transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria tendrá lugar entre día+3 y día+6 de desarrollo embrionario, según indicaciones clínicas y del laboratorio de FIV.

El número de embriones a transferir se decidirá en función de la edad de la paciente, la calidad de los embriones, los antecedentes médicos, obstétricos y reproductivos de la paciente y el deseo de la pareja. Si bien la legislación española autoriza un máximo de 3 embriones a transferir (Anexo I), en nuestra práctica clínica habitual no solemos transferir más de 2 embriones, con el objetivo de reducir el riesgo de un embarazo múltiple y sus complicaciones.

3.14.1.1 Técnica de transferencia embrionaria

La transferencia embrionaria se realizará bajo control ecográfico, según las siguientes instrucciones:

- Colocación de la paciente en la mesa de quirófano con perneras.
- Colocar el paño sobre el abdomen de la paciente.
- Ajustar el ecógrafo en modo abdominal.
- Ecografía abdominal para valorar si la visualización de útero y endometrio es correcta. Medir línea endometrial y diámetro longitudinal del útero.
- En caso de no visualizar correctamente útero y endometrio, valorar repleción vesical y, si es insuficiente, proceder a llenar vejiga con suero estéril (botella nueva) mediante sonda vesical desechable. Utilizar guantes estériles y, antes de empezar, limpiar con un chorro largo de clorhexidina zona de meato uretral. Durante el proceso de llenado, comprobar mediante ecografía abdominal que mejora la visualización de útero y endometrio. Volver a limpiar zona de meato uretral con clorhexidina y suero tras retirar la sonda.
- Ponerse guantes estériles. En caso de haber realizado llenado vesical, cambiarse los guantes.
- Lavar espéculo con un chorro de suero estéril.
- Poner espéculo y realizar un lavado con suero estéril y gasas.
- Comprobar visualización de útero y endometrio y valorar posible cambio de angulación tras colocación del espéculo.
- Solicitar al auxiliar de quirófano la cánula que consideremos más adecuada, según características uterinas y cervicales de la paciente, tras la valoración ecográfica y la especuloscopia.
- Abrir cánula de transferencia y entregar a la bióloga la cánula interna. En caso de que la cánula necesite fiador, colocarlo en su interior.
- Introducir la cánula a través de OCE y canalizar endocérvix bajo supervisión ecográfica.
- Detenerse una vez que la cánula haya superado el OCI y avisar a la bióloga. En caso de haber utilizado fiador, retirarlo.
- Cuando la bióloga llegue con su cánula al extremo de la cánula externa, buscarla ecográficamente e indicarle que avance hasta que llegue,

aproximadamente, a la mitad del cuerpo uterino. En ese momento, indicarle que se detenga y “dispare”.

- Si se ha visto ecográficamente la salida de la burbuja de aire que rodea al embrión o embriones, indicarle al auxiliar de quirófano que congele la imagen. Si no se ha visto, buscar la burbuja y congelar al encontrarla.
- Una vez la bióloga haya revisado la cánula y haya confirmado que no ha encontrado ningún embrión en ella, retirar el espéculo.
- Sobre la imagen congelada en la pantalla del ecógrafo, medir la distancia en mm desde el punto aproximado en el que estaba la cánula interna en el momento del “disparo” hasta la burbuja, y de la burbuja al fondo uterino.
- En caso de que se trate de una transferencia dificultosa, habrá que llamar a un/a compañero/a si no se consigue acceder a cavidad uterina tras 15 minutos intentándolo. En el momento en que hayan pasado 30 minutos sin haber podido realizar la transferencia con éxito, se desistirá y se plantearán nuevas estrategias (Indometacina y esperar media hora, pasar al día siguiente con o sin sedación...), según el caso.

3.14.1.2 Preparación del laboratorio

- Dependiendo del día de la transferencia y del tipo, el medio con el que se transfieren los embriones será diferente:
 - o de D+3 a D+6: transferir en CCM
 - o transferencia de embriones congelados: transferir en CCMvit (para blastocistos o embriones en D+3 que se transfieren en D+4)
- La placa de transferencia se habrá preparado el día de antes.
- Media hora antes de la transferencia, hay que dejar un tubo de MOPS en el incubador (tapón cerrado) o en el taco caliente para que se atempere a 37°C.

3.14.1.3 Realización de la transferencia

1. Pasar los embriones o el embrión a transferir al pocillo que contiene el medio y dejar en el incubador.

2. Hablar con la paciente de los embriones que vamos a transferir y congelar. Antes de decir nada, hay que preguntar el nombre a la paciente para que ella lo diga
3. Una vez en quirófano, el ginecólogo facilitará la cánula interna para transferir.
4. Cuando el ginecólogo haya canalizado, pasaremos a preparar rápidamente la placa:

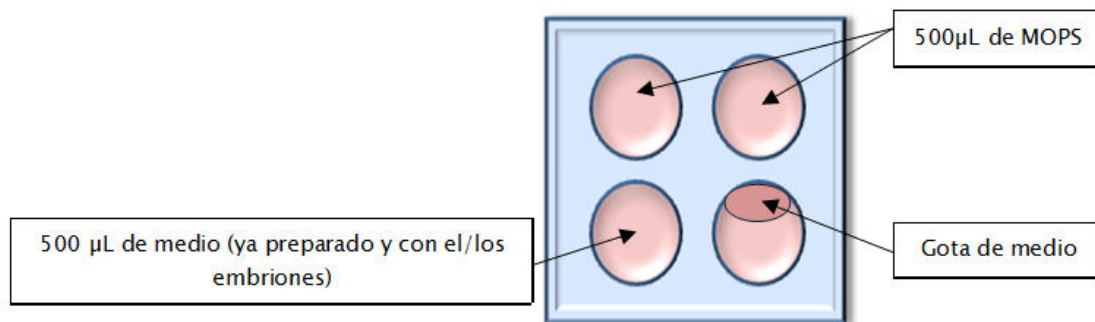


Ilustración 23 Placa de transferencia

- Coger 1mL de MOPS y repartirlo entre los 2 pocillos superiores
 - Coger un poco del medio de cultivo del pocillo inferior izquierda y pasarlo al pocillo de la derecha.
 - Pasar los embriones a la gota del pocillo inferior derecha
5. Coger una jeringa de transferencia y acoplarla a la cánula. Cargar los embriones.

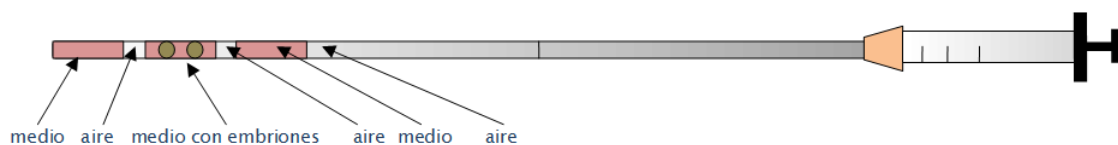


Ilustración 24 Cánula de transferencia

6. Realizar la transferencia introduciendo la cánula con los embriones dentro de la cánula del ginecólogo. Avanzar hasta que el ginecólogo diga “dispara”. Apretamos el émbolo de la jeringa y retiramos la cánula. Cuando entramos en quirófano con los embriones hay que confirmar el

nombre de la paciente en voz alta y el número de embriones que se van a transferir.

7. Comprobar que ningún embrión se ha quedado en la cánula. Para eso, se lavarán la cánula interna y externa en los pocillos con el MOPS, cogiendo el medio con la jeringa y tirándolo por dentro de la cánula para que este arrastre todo lo que haya podido quedar dentro.
8. Una vez comprobado que ningún embrión se ha quedado en la cánula, se avisa al quirófano de que todo está bien y se puede dar por finalizada la transferencia.

3.15 Cuestionario de satisfacción y cumplimiento del tratamiento

Durante el período de tratamiento, se solicitará a las pacientes que rellenen un sencillo test (Anexo XVIII), con preguntas referentes a la comodidad y tolerancia al tratamiento recibido.

3.16 Variables del estudio

Las variables que serán, fundamentalmente, evaluadas en este estudio son las siguientes:

- **Variable principal:** Número de días necesarios para alcanzar una línea endometrial trilaminar mayor de 7 mm.
- **Variables secundarias:**
 - o **Comodidad de la vía :** Se evaluarán según la valoración realizada por las pacientes sobre lo cómodo que les ha resultado el tratamiento, mediante la cumplimentación de un sencillo cuestionario de satisfacción (Anexo XVIII).
 - o **Satisfacción de las pacientes:** Se evaluarán según la valoración realizada por las pacientes en cuanto a la aparición o no de efectos secundarios durante el tratamiento, mediante la cumplimentación de un sencillo cuestionario de satisfacción (Anexo XVIII).

- **Tasa de embarazo:** Pacientes con test de embarazo positivo (niveles de beta hCG en sangre > 5 mUI/ml).
- **Tasa de abortos:**
 - Pacientes con test de embarazo positivo, que posteriormente, se negativiza (niveles de beta hCG en sangre < 5 mUI/ml), sin visualización ecográfica de saco gestacional (embarazo bioquímico)).
 - Pacientes en las que se observa por ecografía saco gestacional, con posterior detención del embarazo durante el primer trimestre de gestación (aborto clínico).
 - Pacientes con gestación detenida a partir del segundo trimestre de embarazo (aborto tardío).
- **Tasa de partos:** Pacientes con parto de recién nacido vivo, a término o pretérmino.
- **Niveles plasmáticos de Estradiol:** Cuantificación de los niveles de Estradiol en sangre (medidos en pg/ml) de las pacientes. La extracción sanguínea se realizará el día del control ecográfico en el que la línea endometrial haya alcanzado un grosor mayor de 7 mm.

3.17 Análisis estadístico

3.17.1 Cálculo del tamaño de muestra

Para conseguir una potencia del 80,00% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante una Prueba T-Student bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5,00%, y asumiendo que la mínima diferencia técnica relevante es de 1 mm y la desviación típica de ambos grupos es de 2,00 mm, será necesario incluir 64 pacientes en el primer grupo y 64 pacientes en el segundo grupo, totalizando 128 pacientes en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 5,00% sería necesario reclutar 68 pacientes en cada grupo, totalizando 136 pacientes en el estudio.

3.17.2 Análisis de los datos

Para el análisis estadístico de datos se ha utilizado el SPSS.

Las diferencias entre los dos grupos se han evaluado utilizando los siguientes tests:

- Contraste de la t de Student.
- Prueba de independencia chi cuadrado.
- Análisis de la varianza (ANOVA).
- Regresión lineal.

Se han hallado diferencias significativas con p-valor < 0.05 .

Se puede consultar el estudio estadístico completo en el Anexo XIX.

4 Objetivo y finalidad del estudio

4.1 Hipótesis

En función de la justificación expuesta anteriormente (ver punto 2), respecto a las posibles ventajas de la vía transdérmica de administración de estrógenos sobre la oral, se plantea analizar los efectos de dos pautas para la preparación endometrial en pacientes subsidiarias de transferencia de embriones.

Se postula la siguiente hipótesis nula:

“La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o inferior a la pauta convencional con estrógenos vía oral para mujeres subsidiarias de transferencia de embriones”

4.2 Objetivos

- **Objetivo principal:** Rechazar la hipótesis nula (“La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o inferior a la pauta convencional con estrógenos vía oral para mujeres subsidiarias de transferencia de embriones”).

- **Objetivos secundarios:**

- a. **Comodidad de la vía:** Confirmar que la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos resulta igual o más cómoda para las pacientes que la pauta convencional con estrógenos vía oral.
- b. **Satisfacción de las pacientes:** Confirmar que las pacientes que reciben la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos presentan igual o menor número de efectos secundarios que las pacientes tratadas con la pauta convencional con estrógenos vía oral.
- c. **Tasa de embarazo:** Confirmar que la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o superior, en cuanto a tasa de embarazo, a la pauta convencional con estrógenos vía oral.
- d. **Tasa de abortos:** Confirmar que la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o superior, en cuanto a tasa de aborto, a la pauta convencional con estrógenos vía oral.
- e. **Tasa de partos:** Confirmar que la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o superior, en cuanto a tasa de parto, a la pauta convencional con estrógenos vía oral.
- f. **Niveles plasmáticos de Estradiol:** Confirmar que las pacientes que reciben la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos presentan igual o menor nivel de estradiol en sangre que las pacientes tratadas con la pauta convencional de estrógenos vía oral.

5 Resultados

Contamos con 140 pacientes, que fueron incluidas en el estudio entre el 21 de diciembre de 2009 y el 30 de julio de 2014. Durante este período, 3 de estas pacientes decidieron no realizar el tratamiento por motivos personales. Una cuarta paciente solicitó un cambio de pauta durante el tratamiento. Estas 4 pacientes (2.86%) fueron consideradas como pérdidas.

5.1 Pacientes

Las 140 pacientes incluidas se han distribuido en 70 pacientes en el grupo de parches y 70 pacientes en el grupo de pastillas.

Estas 140 pacientes tienen una edad comprendida entre los 25 y los 48 años (39.60 en el grupo de parches y 39.56 en el de pastillas). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, tiempo de esterilidad, gestaciones previas, menarquia y duración de los ciclos menstruales (Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8).

Tampoco se han hallado diferencias en cuanto a tipo (Tabla 9) y causa principal femenina/masculina de esterilidad (Tabla 10 y Tabla 11).

Pacientes	Parches	sd	Pastillas	sd	Significancia
Edad	39.60	4.13	39.56	4.87	0.9553
Menarquia	12.84	1.30	12.45	1.62	0.2297
Ciclos (días)	28.64	3.91	33.66	21.70	0.0592
Años de esterilidad	3.87	1.12	3.90	1.33	0.8907
Abortos previos	0.69	0.86	0.73	1.09	0.7965

Tabla 6 Características de las pacientes. Regresión lineal.

Gestaciones previas	Parches	Pastillas	Significancia
0	44.29%	44.29%	0.575
1	30%	31.43%	
2	17.14%	11.43%	
3	8.57%	10%	
5	0	2.85%	

Tabla 7 Gestaciones previas. Test Chi-Square

Paridad	Parches	Pastillas	Significancia
0	87.14%	77.14%	0.160
1	10%	21.43%	
2	2.86%	1.43%	

Tabla 8 Paridad. Test Chi-Square.

Esterilidad	Parches	Pastillas	Significancia
Primaria	87.14%	77.14%	0.122
Secundaria	12.86%	22.86%	

Tabla 9 Tipo de esterilidad. Test Chi-Square

Etiología femenina	Parches	Pastillas	Significancia
Edad	54.28%	57.14%	0.912
Fallo ovárico	22.86%	20%	
Otras	22.86%	22.86%	

Tabla 10 Etiología femenina. Test Chi-Square

Etiología masculina	Parches	Pastillas	Significancia
Factor masculino severo	47.14%	40%	0.481
Factor masculino moderado	20%	28.57%	
Normozoospermia	32.86%	31.43%	

Tabla 11 Etiología masculina. Test Chi-Square

5.2 Técnica

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la transferencia de embriones frescos (ovodonación) y vitrificados (embriodonación o transferencia de embriones vitrificados propios) (Tabla 12). Tampoco se han hallado diferencias estadísticamente significativas respecto a la procedencia de los ovocitos utilizados en el tratamiento (propios o de donante anónima) (Tabla 13). Estos resultados se encuentran en directa relación con los reflejados en la Tabla 10, ya que la mayoría de las pacientes en ambos grupos realizan tratamiento con ovocitos de donante anónima, debido al fallo ovárico, secundario o no a su edad.

No se han hallado diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la procedencia de los gametos masculinos (propios o de donante anónimo) (Tabla 14).

La media de embriones transferidos ha sido de 1.74 en el grupo de parches y 1.79 en el de pastillas. No hemos encontrado diferencias

estadísticamente significativas entre el número de embriones transferidos (1 o 2) entre las pacientes de ambos grupos (Tabla 15).

Técnica	Parches	Pastillas	Significancia
Ovodonación	77.14%	81.43%	0.390
Vitrificados	22.86%	18.57%	

Tabla 12 Técnica de transferencia de embriones. Test Chi-Square.

Ovocitos	Parches	Pastillas	Significancia
Propios	11.43%	12.86%	0.796
Donante	88.57%	87.14%	

Tabla 13 Procedencia de los ovocitos. Test Chi-Square

Espermatozoides	Parches	Pastillas	Significancia
Propios	87.14%	84.29%	0.629
Donante	12.86%	15.71%	

Tabla 14 Procedencia de los espermatozoides. Test Chi-Square.

Embriones transferidos	Parches	Pastillas	Significancia
1	25.81%	21.31%	0.557
2	74.19%	78.69%	

Tabla 15 Número de embriones transferidos. Test Chi-Square.

5.3 Línea Endometrial

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor medio del endometrio durante el primer control ecográfico (Día 10+1 de ciclo), con medidas mayores de la línea endometrial en el grupo de los parches. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto al grosor endometrial durante el segundo control ecográfico (Día 15+1 de ciclo) (Tabla 16).

Respecto al grosor endometrial dependiendo del día de medición y la pauta, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. El grosor de la línea endometrial es significativamente mayor al usar parches que pastillas (Tabla 17). Aunque la significancia estadística a favor de los parches que se ve en día+10 parece que desaparece y se iguala en día+15, si observamos el gráfico de interacciones (gráfico 1), vemos como en D+10 la diferencia en cuanto a grosor endometrial entre ambas pautas es importante, mientras que en D+15, aunque sigue habiendo diferencia en cuanto al grosor a favor de los parches, esta diferencia es tan pequeña que no se considera significativa. Si nos fijamos en las líneas del gráfico (azul: D+10; roja: D+15), estas están muy separadas y paralelas, lo que significa que el grosor de la línea endometrial aumenta, independientemente de la pauta.

Evidentemente, el grosor endometrial es significativamente mayor en día+15 que en día+10 (Tabla 18).

Línea endometrial	Parches	sd	Pastillas	Sd	Significancia
Día 10±1 de ciclo (mm)	7.59	1.64	7.01	1.84	0.026
Día 15±1 de ciclo (mm)	8.22	1.25	8.16	1.17	0.422

Tabla 16 Grosor endometrial en día+10 y día+15. T-Test.

Línea endometrial según pauta	Parches	Pastillas	Significancia
Grosor línea endometrial (mm)	8.04	7.57	0.040

Tabla 17 Grosor endometrial según pauta. Test ANOVA.

Gráfico de Interacciones

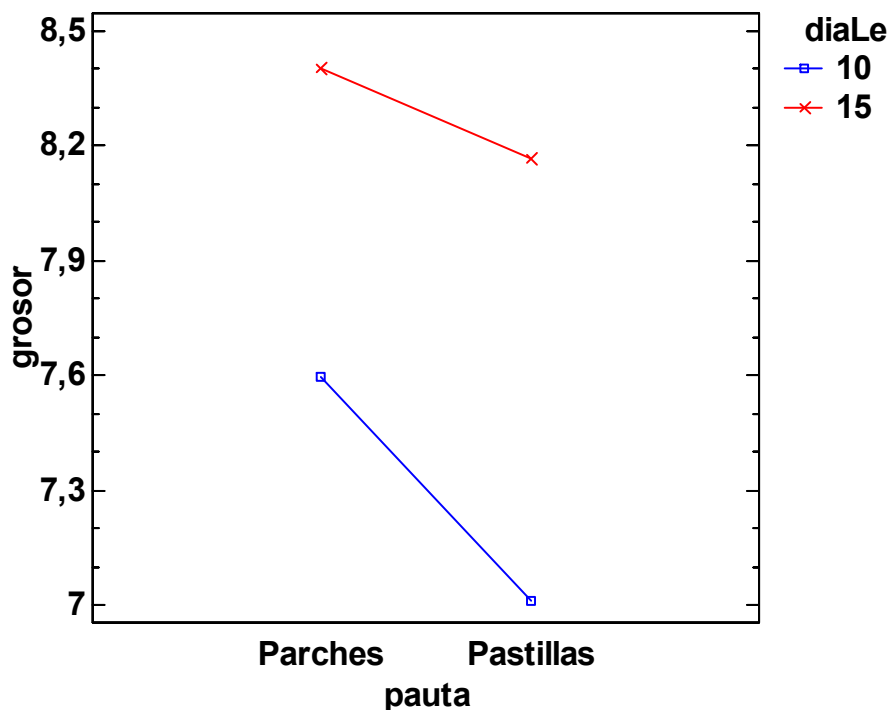


Gráfico 1 Gráfico de interacciones

Día de medición	Día 10+1	Día 15+1	Significancia
Grosor línea endometrial (mm)	7.30	8.31	0.000

Tabla 18 Grosor endometrial según día. Test ANOVA.

5.4 Evolución clínica

Ha habido 13 pacientes cuya transferencia embrionaria ha sido cancelada. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de pacientes canceladas en uno y otro grupo (Tabla 19).

	Parches	Pastillas	Significancia
Cancelaciones	5.71%	12.86%	0.145

Tabla 19 Cancelaciones. Test Chi-Square.

En el grupo de parches, la progesterona se introdujo, de media, un día antes que en el grupo de pastillas. En cambio, no las ha habido diferencias en cuanto al día del ciclo en que se realizó la transferencia embrionaria (Tabla 20).

Los niveles de estradiol en sangre de las pacientes, determinados el día de ciclo en que se alcanzó un grosor endometrial superior a 7mm, han sido mayores en el grupo de las pacientes tratadas con pastillas. Esta diferencia resulta ser estadísticamente significativa (Tabla 16), por lo que parece ser que el tratamiento con parches aumenta menos los niveles de estradiol en sangre.

La diferencia en la tasa de implantación (test de embarazo positivo, evidenciado mediante la cuantificación de los niveles de Beta hCG en sangre) entre ambos grupos no ha sido estadísticamente significativa (Tabla 22). Tampoco se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de abortos y partos (Tabla 23).

El porcentaje global de partos gemelares fue del 30.95%. No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de partos gemelares en uno y otro grupo (Tabla 24), siendo equivalente, como se ha comentado en la tabla 9, el número de embriones transferidos en ambos grupos.

	Parches	sd	Pastillas	sd	Significancia
Día introducción P4	16.38	3.43	17.52	3.50	0.033
Día transferencia	19.44	3.33	20.25	3.49	0.180

Tabla 20 Introducción de la progesterona y transferencia embrionaria. T-Test.

Las semanas de gestación en el momento del parto fueron entre la semana 32 y la 41, sin diferencias significativas entre uno y otro grupo (Tabla 25).

	Parches	sd	Pastillas	sd	Significancia
Nivel E2 en sangre (pg/ml)	159.16	77.51	237.14	84.69	0.000

Tabla 21 Nivel de estradiol en sangre. T Test.

Implantación	Parches	Pastillas	Significancia
	46%	54%	0.312

Tabla 22 Tasa de implantación. Test Chi-Square.

	Parches	Pastillas	Significancia
Abortos	32.26%	40%	0.514
Partos	67.74%	60%	

Tabla 23 Abortos vs partos. Test Chi-Square.

	Parches	Pastillas	Significancia
Partos gemelares	38.01%	23.81%	0.317

Tabla 24 Partos gemelares. Test Chi-Square.

	Parches	sd	Pastillas	sd	Significancia
Semanas de gestación	37.33	2.415	37.90	1.841	0.394

Tabla 25 Semanas de gestación en el momento del parto. T Test.

5.5 Valoración de la paciente

Las pacientes incluidas han sido invitadas a rellenar un test para evaluar la comodidad de la pauta y los posibles efectos adversos que se han podido derivar de la medicación.

Cualidad/Síntoma	Parches	Pastillas	Significancia
Comodidad	77.27%	90%	0.044
Interferencia rutina	7.58%	1.43%	0.081
Olvidos	7.58%	11.43%	0.445
Sangrado/Marcado	9.09%	11.43%	0.654
Cefalea	27.27%	34.26%	0.376
Mareo	24.24%	24.26%	0.995
Náuseas	10.61%	12.86%	0.684
Molestias gástricas	12.12%	24.26%	0.067
Vómitos/Diarrea	7.56%	10%	0.618
Mastalgia	39.39%	20%	0.013
Nerviosismo	36.36%	47.14%	0.203
Insomnio	25.76%	28.57%	0.712
Palpitaciones	18.18%	14.26%	0.537
Cambios humor	39.39%	52.86%	0.116
Calambres	10.61%	8.57%	0.687
Dermatitis	16.67%	4.29%	0.019
Retención líquidos	39.39%	47.14%	0.362
Molestias lentes contacto	7.69%	11.11%	0.365
Decisión saltar pauta	4.55%	0%	0.071

Tabla 26 Efectos adversos referidos por las pacientes. Test Chi-Square.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la comodidad de la vía, a favor del tratamiento con pastillas. No ha habido

diferencias en cuanto a interferencia en la rutina de las pacientes, olvidos o adhesión al tratamiento.

La mastalgia y las dermatitis y reacciones dérmicas han sido más frecuentes en las pacientes tratadas con parches, con una significancia estadística significativa, mientras que no se han encontrado diferencias entre el resto de efectos secundarios y reacciones adversas (Tabla 26).

El 40.91% de las pacientes tratadas con parches ha reportado haber sufrido una reacción dérmica en el lugar de adhesión del parche.

6 Aportaciones

Los cambios y mejoras que los resultados de este estudio podrían aportar a la práctica clínica de la reproducción asistida se centran, sobre todo, en la tolerabilidad y aceptación, por parte de las pacientes, de una y otra vía de administración de los estrógenos.

El conocimiento de las limitaciones y ventajas de la vía oral y la transdérmica nos pueden ayudar a identificar qué tipo de pacientes podrían aceptar mejor una u otra pauta, lo que las ayudaría a realizar un mejor cumplimiento terapéutico del tratamiento.

7 Discusión

A pesar de que se han descrito y utilizado muchos protocolos con el objetivo de preparar el endometrio para la recepción de embriones, actualmente existen en la literatura pocos ensayos clínicos, prospectivos y aleatorizados, que comparen la vía transdérmica y la oral para la administración de estrógenos, como parte del tratamiento hormonal sustitutivo que precisan las receptoras de embriones.

En nuestro trabajo, nos planteamos comparar estas dos vías, evaluando como variable principal el número de días necesarios para obtener un endometrio trilaminar de más de 7 mm.

Aunque el valor predictivo del grosor endometrial respecto a la tasa de gestación es controvertido (38-50), diversos trabajos postulan que el grosor mínimo por debajo del cual desciende la probabilidad de gestación se encuentra entre los 6 y los 8 mm (41-45). En el año 2009, momento en que nos planteamos este estudio, en nuestro centro, encontrábamos una tasa de gestación del 53% en pacientes menores de 37 años, cuando transferíamos dos buenos embriones en un endometrio de entre 7 y 8 mm de grosor. De acuerdo a los datos bibliográficos existentes y a nuestra experiencia clínica en ese momento, establecimos un valor de 7 mm como mínimo para considerar que el endometrio está preparado para la transferencia.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo muestran que las pacientes tratadas con parches alcanzan un grosor endometrial mayor en menor tiempo. En el grupo de parches, encontramos un grosor endometrial en D+10 de 7.59 mm, versus 7.01 mm en el grupo de pastillas (p: 0.026). En cuanto al grosor endometrial según pauta, independientemente del día de medición, en el grupo de parches, la línea endometrial es de 8.05 mm, mientras que en el de pastillas es de 7.57 (p: 0.040), aunque el objetivo de este último análisis era evaluar la presencia de interacciones entre las variables explicativas (pauta y día de medición), observándose que no existía dicha interacción. Estos datos nos llevan a poder rechazar la hipótesis nula: “La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o inferior que la pauta convencional con estrógenos vía oral para mujeres subsidiarias de transferencia de embriones”.

Manau y colaboradores comunicaron, en el congreso de la SEF de 2010, un estudio prospectivo y randomizado que comparaba la eficacia de la preparación endometrial en los ciclos de criotransferencia, mediante la administración de estradiol oral (6 mg/día) vs transdérmico, (150 mcg/72 h), sin hallar diferencias significativas entre una y otra pauta (8.7+1.9 vs 8.6+1.8 mm) al realizar la medición endometrial en un día 12 de ciclo (80). El trabajo publicado por el grupo de Queenan en 1997, que valoraba la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo (parches de estradiol de 0.1 – 0.4 mg/48 h) sin supresión hipofisaria en los ciclos de criotransferencia, encontraba un grosor endometrial medio de 10.8+2.2 mm en día 13 de ciclo (81). En nuestro estudio, la medición endometrial en día 15 no muestra diferencias significativas (8.22 mm en el grupo de parches vs. 8.16 mm en el grupo de pastillas), por lo que el incremento del grosor endometrial a lo largo del tiempo y la diferencia de dosis podrían explicar la aparente diferencia de resultados que muestran los distintos trabajos. Por otro lado, el equipo de Brooks, en su estudio prospectivo sobre 3 pautas distintas de estrógenos orales, informa de que, tras 10 días de tratamiento, el endometrio ha alcanzado el 88% de su desarrollo, mientras que no hay un incremento significativo tras más de 12 días de tratamiento (68).

Aparte de la rapidez de acción, también nos interesaba analizar la comodidad y tolerancia de las dos vías. Teóricamente, la vía transdérmica podría presentar mayor facilidad de administración, lo que contribuiría a

mejorar el cumplimiento (18). Sin embargo, el cuestionario de satisfacción que rellenaron las pacientes durante el tratamiento muestra que estas encuentran, con una diferencia estadísticamente significativa, más cómodo el tratamiento con pastillas. Este hecho explica que las pacientes con parches reporten una mayor interferencia del tratamiento en su rutina diaria y decidan, en una proporción mayor que las pacientes del grupo de pastillas, saltarse o modificar la pauta, con una diferencia próxima a la significancia estadística (p: 0.081 y p: 0.071, respectivamente). La mayoría de las pacientes que reportaron haber encontrado incómodo el tratamiento con parches explicaron que era debido a que los parches se despegaban. Ya que la mayoría de pacientes residen en Valencia y alrededores, zona en la que, según datos del Instituto Geográfico Nacional, la humedad media anual ronda el 70%, tal vez haya un sesgo en este sentido.

Se observa que hay más reacciones dérmicas con el tratamiento con parches, lo que parece ser secundario a la vía de administración. El 40.91 % de las pacientes informó de irritación en la zona de adhesión del parche, lo que, según algunos autores, sería el único efecto adverso reseñable del tratamiento transdérmico (18, 74)

También secundaria a la vía de administración es la mayor frecuencia de molestias gástricas en las pacientes tratadas con pastillas, si bien esta diferencia, aunque se encuentra cerca de la significancia estadística (p: 0.067), no llega a ser significativa.

La mastalgia también es más frecuente en el grupo de pacientes tratadas con parches, si bien un estudio prospectivo en el que se incluyeron 116 mujeres posmenopáusicas para comparar la THS con parches (50 mcg/día) y pastillas (0.45 mcg/día de estrógenos equinos conjugados) vs placebo no halló dicha diferencia (82), aunque las pacientes menopáusicas tratadas con THS para la sintomatología climatérica podrían no ser comparables a las pacientes receptoras de embriones. Tampoco se reporta esta diferencia en el estudio de casos y controles realizado por Droesch en 1988, en el cual se comparaban la vía oral y la transdérmica (50 mcg/3días del día 1 al 6, 100 mcg del día 7 al 9, 200 mcg del día 10 al 11,-400 mcg del día 12 al 14, 100 mcg entre el día 15 y el 17 y 200 mcg del día 17 al 28 en el grupo de parches vs 28 días de estradiol

micronizado en el grupo control), aunque en este último trabajo se incluyeron solamente 6 pacientes tratadas con parches (74). Ambos trabajos comparan dosis de medicación distintas a las nuestras, lo que podría haber influido en la diferencia de resultados.

Otros efectos secundarios relacionados con el tratamiento hormonal, como la retención de líquidos, la cefalea, los sangrados, los calambres, los mareos y la sequedad conjuntival (molestias con las lentes de contacto) son similares en ambos grupos.

Mención aparte requiere la sintomatología de tipo anímico (ansiedad, cambios de humor, palpitaciones e insomnio). Si bien no se han encontrado diferencias significativas entre las pacientes de uno y otro grupo, la fuerte carga emocional y los altos niveles de estrés que sufren las pacientes mientras realizan tratamientos de fertilidad pueden haber influido en estos aspectos, más que la distinta vía de administración de los estrógenos.

Con todo esto, los datos que se desprenden del cuestionario relleno por las pacientes reflejan que la vía oral ofrece mayor comodidad y tolerabilidad, a pesar de que la literatura hipotetiza lo contrario (18). La teórica facilidad de administración de los parches (cambiar de 1 a 3 parches cada 2 días) respecto a las pastillas (tomar de 2 a 6 mg al día, en varias tomas), queda enmascarada, según han comentado algunas de las pacientes de este estudio, por la inseguridad que produce en ellas la sensación de que el parche pueda “no estar bien pegado” (y, de hecho, que, en ocasiones, se despegue), junto al miedo de que la medicación pueda no estar absorbiéndose bien, mientras que las pastillas “te las tomas y ya está”.

Los niveles de estradiol en sangre difieren en ambos grupos. Esta diferencia es estadísticamente significativa, con menor concentración de estradiol plasmático en el grupo de los parches. Resultados similares se observan en el trabajo prospectivo de Krasnow, que comparaba la receptividad endometrial, evaluada mediante biopsia endometrial en día 22 de ciclo, obtenida mediante tratamiento con estradiol micronizado vía oral vs estradiol vía transdérmica, en el que se halló una mayor concentración de estradiol plasmático en las mujeres tratadas con estradiol micronizado vía oral, lo que se

traducía en un impacto deletéreo sobre la receptividad endometrial (83). En el estudio de casos y controles de Droesch no se hallaron diferencias en cuanto a niveles de estradiol en sangre, a excepción de unos niveles más elevados en el grupo de parches en los días 12 – 14, que los investigadores atribuyeron a un mayor incremento de la dosis de estrógenos en estas pacientes (74). Tampoco el equipo de Bagot encontró diferencias entre concentración plasmática de estradiol en su estudio de casos y controles, en el que se comparan la vía transdérmica y la oral en mujeres posmenopáusicas (76). En nuestro trabajo, la determinación de estradiol ha sido realizada el día de ciclo en que el endometrio presentaba un grosor superior a 7 mm (día 10 o 15). Un mayor número de pacientes tratadas con parches (37 vs 28) presentaba un endometrio de más de 7 mm en el día 10, por lo que la menor duración del tratamiento con estrógenos podría haber influido en este resultado. No obstante, la diferencia estadística hallada en este estudio nos permitiría poder realizar tratamientos para transferencia de embriones con niveles más fisiológicos de estradiol, ya que parece ser que concentraciones plasmáticas de estradiol más elevadas pueden estar relacionadas con un aumento del riesgo vascular (84, 85). Por otra parte, se ha demostrado que niveles inferiores de estradiol no están correlacionados con una menor tasa de implantación (47, 86, 87), mientras que niveles suprafisiológicos podrían asociarse a recién nacidos pequeños para la edad gestacional, preeclampsia y problemas en la placentación, aunque la mayoría de los trabajos se refieren a niveles de estradiol más elevados de los hallados en nuestro estudio, secundarios a una estimulación ovárica controlada, en el contexto de una Fecundación in Vitro (14, 88-90).

Se han encontrado diferencias significativas en cuanto al día de introducción de la progesterona (en el grupo de parches, se introduce la progesterona un día antes (día 16.38 de ciclo) que en el de pastillas (día 17.52) Este hallazgo podría estar en relación con el hecho de que las pacientes tratadas con parches han alcanzado un grosor endometrial adecuado más rápidamente. Los datos en la literatura sobre la duración ideal del tratamiento con estrógenos solo hablan de buenos resultados cuando esta fase dura entre 6 días y 7 semanas, desaconsejándose una duración superior a las 9 semanas por el elevado riesgo de sangrado por disrupción (18, 21, 68, 69).

Nuestro trabajo corrobora tasas de implantación, parto, partos gemelares y semanas de gestación en el momento del parto equivalentes en ambos grupos. En uno y otro grupo, la media de embriones transferidos ha sido similar (1.74 en el grupo de parches y 1.79 en el de pastillas).

En cuanto a las precauciones que hay que tomar al evaluar este trabajo, aunque podemos concluir que la vía transdérmica tiene una acción más rápida sobre el endometrio porque en día 10 de ciclo el grosor endometrial es significativamente mayor, no podemos determinar exactamente el número de días que se precisan para que la línea endometrial sea superior a 7 mm. Para poder conocer este dato concreto, necesitaríamos haber realizado una medición ecográfica del endometrio cada día del ciclo y haber realizado un estudio estadístico sobre los grosores obtenidos, hecho que dificultaría e, incluso, podría imposibilitar la realización del estudio.

Otras limitaciones que podemos encontrar son el diferente origen de los embriones (procedentes de gametos propios o de donante anónimo), su distinta naturaleza (frescos y vitrificados) y las diferencias en el día de desarrollo embrionario en el momento de la transferencia (día+3 a día+6). Por ejemplo, el hecho de que haya diferencias en el día de introducción de la progesterona, pero no en el día de la transferencia, podría estar en relación con la condición de que el día de la transferencia no solo depende del grosor endometrial y de la introducción de la progesterona, sino también del estadio en que se transfieren los embriones y, en los casos de ovodonación, del momento en que la donante está lista para la punción ovárica, aunque sería conveniente analizar estas hipótesis. No obstante, estas limitaciones no tienen repercusión en los resultados clínicos, ya que hemos evaluado, principalmente, la rapidez, comodidad y tolerancia de ambas vías de administración de los estrógenos.

Si nos centramos en los puntos más reseñables de este trabajo, habría que resaltar la comparación realizada, no solo en cuanto a la eficacia de la vía de administración de los estrógenos según la rapidez con que se consigue un endometrio adecuado, sino, sobre todo, por el análisis realizado respecto a la comodidad y tolerancia de ambas vías. En las pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida, la fuerte carga emocional y la dificultad y efectos secundarios que conllevan las pautas de medicación administradas

pueden ser responsables de errores, incumplimiento y abandono del tratamiento (15). Por este motivo, es importante recabar información sobre qué pautas y vías de administración resultan más cómodas y satisfactorias para nuestras pacientes, por lo que valorar el grado de aceptación de cada pauta por parte de las pacientes es uno de los objetivos de nuestro estudio.

Por otro lado, cabría destacar que hemos realizado un seguimiento de nuestras pacientes hasta el momento del parto, lo que nos ha permitido conocer, no solo la tasa de implantación y gestación clínica, sino también la tasa de partos.

En conclusión, para la preparación endometrial previa a la transferencia de embriones, el tratamiento con parches aumenta el grosor endometrial en menor tiempo y disminuye los niveles de estradiol en sangre, aunque parece ser peor tolerado por las pacientes que el tratamiento con pastillas. De todas formas, la tasa de gestación y abortos y, lo que es más importante, la tasa de partos y las semanas de gestación en el momento del parto no difieren en ambos grupos, por lo que la elección de una u otra terapia puede ser valorada en función del tipo de paciente. Ya que, en nuestro ámbito, la vía oral presenta mayor aceptación por resultar más cómoda y tener menos efectos secundarios, debería ser la pauta de elección en la mayoría de las pacientes, mientras que la vía transdérmica podría quedar reservada para pacientes que tengan mayor dificultad en desarrollar su endometrio, mayor riesgo de accidentes tromboembólicos (mujeres más añosas, estudio de trombofilias positivo, antecedentes familiares de trombosis...) y problemas digestivos crónicos (úlcera péptica, gastritis, hernia de hiato..).

8 Conclusiones

Una vez finalizado el estudio y analizados los resultados, podemos concluir que los objetivos que nos habíamos propuesto se han resuelto de la siguiente manera:

- **Objetivo principal:** Podemos rechazar la hipótesis nula (“La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o inferior que la pauta convencional con estrógenos vía oral para mujeres subsidiarias de transferencia de embriones”), ya que se precisan menor número de días para conseguir un endometrio trilaminar de más de 7 mm con la pauta con estrógenos transdérmicos. Por lo tanto, la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es superior a la pauta convencional con estrógenos vía oral para mujeres subsidiarias de transferencia de embriones.

- **Objetivos secundarios:**
 - a. **Comodidad de la vía:** La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos resulta menos cómoda para las pacientes que la pauta convencional con estrógenos vía oral.
 - b. **Satisfacción de las pacientes:** Las pacientes que reciben la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos

presentan mayor número de efectos secundarios que las pacientes tratadas con la pauta convencional con estrógenos vía oral.

- c. **Tasa de embarazo:** La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual, en cuanto a tasa de embarazo, que la pauta convencional con estrógenos vía oral.
- d. **Tasa de abortos:** La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual, en cuanto a tasa de aborto, que la pauta convencional con estrógenos vía oral.
- e. **Tasa de partos:** La pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos es igual o superior, en cuanto a tasa de parto, que la pauta convencional con estrógenos vía oral
- f. **Niveles plasmáticos de Estradiol:** Las pacientes que reciben la pauta de preparación endometrial con estrógenos transdérmicos presentan menor nivel de estradiol en sangre que las pacientes tratadas con la pauta convencional de estrógenos vía oral.

Referencias bibliográficas

1. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983 Oct 20-26; 305(5936):707-9.
2. Solé M, Boada M, Coroleu B. Capítulo 28: Criopreservación de gametos y embriones. Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B (eds). *Fundamentos de Reproducción*. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O).
3. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkmans CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril*. 1984 Aug;42(2):293-6.
4. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 Mar 12; 286(6368):835-8.
5. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984 Jan 12-18; 307(5947):174-5.
6. Vatja G, Yovich J. Capítulo 1: Principios fundamentales en Criobiología. Introducción a la congelación lenta y vitrificación. García Velasco JA, Cobo A (eds): *CMR* 2008. Vol. 14. N° 3.
7. Li Y, Chen ZJ, Yang HJ, Zhong WX, Ma SY, Li M. Comparison of vitrification and slow-freezing of human day 3 cleavage stage embryos: post-vitrification development and pregnancy outcomes. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007 Nov;42(11):753-5.
8. Balaban B, Urman B, Ata B, Isiklar A, Larman MG, Hamilton R, Gardner DK. A randomized controlled study of human Day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):1976-82.

- 9 Cao YX, Xing Q, Li L, Cong L, Zhang ZG, Wei ZL, Zhou P. Comparison of survival and embryonic development in human oocytes cryopreserved by slow-freezing and vitrification. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1306-11.
- 10 Song T, Liu L, Zhou F, Lin XN, Zhang SY. Frozen-thawed embryo transfer (FET) versus fresh embryo transfer in clinical pregnancy rate during in vitro fertilization-embryo transfer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009 Nov 10;89(41):2928-30.
- 11 Roque M. Freeze-all policy: is time for that? *J Assist Reprod Genet*. 2015 Feb;32(2):171-6.
- 12 Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1190-3
- 13 Ku PY, Lee RK, Lin MH, Hwu YM, Comparison if the clinical outcomes between fresh blastocyst and vitrified-thawed blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Dec;29(12):1353-6.
- 14 Weinerman R, Manigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):10-8.
- 15 Moreno A, Gil M. Capítulo 6: Planteamiento terapéutico y adhesión al tratamiento. Moreno A (ed). *Habilidades de comunicación en reproducción asistida*. Grupo de Interés en Psicología de la Reproducción. Sociedad Española de Fertilidad. Edukamed. 2008.
- 16 de la Fuente A, Verdú V, Alama P, Pérez de la Blanca E, Guillén JJ. *Guía práctica en Ovodonación*. Ed Elsevier España S.L.U. 2014.
- 17 Abdalla HI, Wren ME, Thomas A, Korea L. Age of the uterus does not affect pregnancy rates; a study of eggs donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Hum Reprod* 1997. 12(4):827-9.

18 Remohí J, Nadal J, Domingo FJ, Mendoza R, Boada M, Martínez F, Alberto JC, Palumbo A, Llácer J, Mashlab A. Parte VII: Donación de ovocitos. Capítulo 28: Recomendaciones sobre donación de ovocitos. Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de fertilidad con la colaboración de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción, la Asociación Española de Andrología y la Sociedad española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007.

19 Fernández-Sánchez M, Bosch E, Caligara C. Capítulo 27: Donación de ovocitos. Bajo Arenas JM, Coroleu Lletget B (eds). Fundamentos de Reproducción. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O). 2009.

20 Bonilla-Musoles F, Dolz M, Caballero O, Casañ EM, Moreno J, Bonilla F Jr, Raga F, Abad de Velasco L. Capítulo 35: Donación de ovocitos. Bonilla-Musoles F, Dolz M, Moreno J, Raga F (eds). Reproducción asistida. Abordaje en la práctica clínica. Editorial médica Panamericana. 2009.

21 Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005 Jul;90(7):4399-404.

22 Martínez San Andrés F, Tur Padró R. Capítulo 2: Edad y reproducción. Checa Vizcaíno MA, Manau Trullás D, Martínez San Andrés F (eds). Estilo de vida y fertilidad. Editorial Médica Panamericana. Sociedad Española de Fertilidad. 2012.

23 Veiga E, García M, Ron P, Huguet E, González B, Graña M, López MJ. Parte VI: Aspectos embriológicos de la FIV-ICSI. Capítulo 26: Congelación embrionaria. Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de fertilidad con la colaboración de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción, la Asociación Española de Andrología y la Sociedad española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007.

24 Revel A, Safran A, Laufer N, Lewin A, Reubinov BE, Simon S. Twin deliver following 12 years of human embryo cryopreservation: case report. *Hum Reprod*

25 Quiroga R, Prados-Dodd N, Fernández-Sánchez M, Requena A. Capítulo 4: Transferencia selectiva de un solo embrión: la experiencia del IVI. García-Velasco JA, Barri P (eds): *CMR 2012*. Vol 18. Nº 2.

26 Calatayud C, Vila M. Capítulo 43: Riesgos y complicaciones derivados de los tratamientos. Bonilla-Musoles F, Dolz M, Moreno J, Raga F (eds). *Reproducción asistida. Abordaje en la práctica clínica*. Editorial Médica Panamericana. 2009.

27 Bonilla-Musoles F, Castillo JC, Raga F, Dolz M. Capítulo 9: Embarazo ectópico. Bonilla-Musoles F, Dolz M, Moreno J, Raga F (eds). *Reproducción asistida. Abordaje en la práctica clínica*. Editorial médica Panamericana. 2009.

28 Landeras J, Nicolás M, Fernández M, Albero P, Ferro J, Parrilla JJ. Capítulo 50: Embarazo Ectópico. Remohí J, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos*. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana. 2012.

29 Rock J, Bartlett MK. Biopsy studies of human endometrium: criteria of dating and information about amenorrhea, menorrhagia, and time of ovulation. *J Am Med Assoc* 1937 Jun 12; 108(24): 2022-8.

30 Noyes RW, Herting AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3.

31 Speroff L, Fritz MA. Parte I: Fisiología de la reproducción: Capítulo 4: El útero. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. Ed Lippincott, Williams & Wilkins. 7ª Edición en inglés; 2ª Edición en español. 2006.

32 Fleischer AC, Kalemeris GC, Entman SS. Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986 Apr; 12(4): 271-7.

- 33 Forrest TS, Elyaderani MK, Muilenburg MI, Bewtra C, Kable WT, Sullivan P. Cyclick endometrial changes.: US assessment with histologic correlation. *Radiology* 1988 Apr; 167(1): 233-7.
- 34 Ylöstalo PR. Ultrasonography of endometrium. *Ann Med* 1990 Apr; 22(2): 105-8.
- 35 Hofmann GE, Thie J, Scott RT Jr, Navot D. Endometrial thickness is predictive of histologic endometrial maturation in women undergoing hormone replacement for ovum donation. *Fertil steril* 1996 Sept; 66(3): 380-3.
- 36 Galera F, Mayoral M, Huertas MA, G^aFrutos A, Romo A, Bajo JM. Seguimiento ultrasonográfico del ciclo endometrial. Bajo, JM. Ultrasonografía ginecológica. Ed Marbán. 2005.
- 37 Bonilla-Musoles F, Raga F, Machado LE, Bonilla Jr F, Dolz M, Caballero O, Castillo JC, Abad de Velasco L. Capítulo 2: La ecografía en reproducción asistida. Bonilla-Musoles F, Dolz M, Moreno J, Raga F (eds). Reproducción asistida. Abordaje en la práctica clínica. Editorial médica Panamericana. 2009.
- 38 De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Niechslag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women. *Fertil Steril* 2000 Jan; 73(1): 106-13.
- 39 Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995 Apr; 10(4): 919-22.
- 40 Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Hum Reprod Update* 1996 Jul-Aug;2(4): 323-35.
- 41 de Ziegler D. Quality of endometrial preparation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008 aug; 37 Suppl 1:S30-3.

42 Leal Almeida M, Saucedo de la Llata E, Batiza Resendiz V, Santos aliscak R, Galache Vega P, Hernández Ayupo S. Endometrial thickness. Prognostic factor in assisted reproduction? *Ginecol Obstet Mex* 2004 Mar; 72: 116-9.

43 Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J In Vitro Fert embryo Transf* 1990 Jun;7(3):146-52.

44 Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril* 2001 Jul; 76(1): 92-7.

45 Hofmann GE, Thie J, Scott RT Jr, Navot D. Endometrial thickness is predictive of histologic endometrial maturation in women undergoing hormone replacement for ovum donation. *Fertil Steril* 1996 Sep; 66(3): 380-3.

46 Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Hum Reprod* 1998 Jun; 13(6): 1550-2.

47 Remohí J, Ardiles G, García-Velasco JA, Gaitán P, Simón C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. *Hum Reprod* 1997 Oct; 12(10): 2271-6.

48 Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 199 Jan; 71(1): 147-9.

49 Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari a, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin administration injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002 Apr; 77(4): 781-6.

50 Dix E, Check JH. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2010;37(1):15-6.

51 Dain L, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Westler S, Dimfeld M. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril* 2013 Nov. 100(5): 1289-1295.

52 Bustillo M, Krysa LW, Coulam CB. Uterine receptivity in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1995 Feb;10(2):442-5.

53 Privitera L, Alamá P, Gaikwaad SA, Morgan M, Remohí JA. Capítulo 32: Donación de ovocitos y preparación endometrial de la receptora. Remohí J, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana. 2012.

54 Arce H, Vellilla E, López-Teijón M. Association between endometrial thickness in oocyte donation cycles and pregnancy success rates. *Reprod Fertil Dev* Feb 24. doi: 10.1071/RD14459.

55 Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994 Nov; 62(5): 1004-10.

56 Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum Reprod* 1991 Feb; 6(2): 232-7.

57 Check JH, Dietterich C, Choe JK, Cohen R. Effect of triple line vs isoechogenic endometrial texture on pregnancy outcome following embryo transfer according to use of controlled ovarian stimulation (COH) or estrogen/progesterone replacement. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(1):37-9.

58 Jun SH, Racowsky C, Fox JH, Hornstein MD. The role of preparatory cycles in ovum donation recipients: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2004 Nov;21(11):377-9.

59 Jun SH, Hornstein MD. Is there a role for preparatory cycle in ovum donation recipients? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Jun;18(3):333-7.

60 Ziegler WF, Russell JB. High success with gestational carriers and oocyte donors using synchronized cycles. *J Assist Reprod Genet* 1995 May;12(5):297-300.

61 Ghobara T, Vanderkerchove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003414.

62 Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):458-70.

63 Devroey P, Prados G. Preparation of endometrium for egg donation. *Clin E Obstet Gynecol* 1998; 25(3): 83-5.

64 Abu-Musa A, Hannoun A, Khalil A, Masaad Z, Karam K. Artificial endometrial preparation for oocyte donation using synthetic estrogen and progestogen. *Hum Reprod* 1997; 12(10): 2271-6.

65 Ben-Nun I, Shulman A. Induction of artificial endometrial cycles with s.c. oestrogen implants and injectable progesterone in in-vitro fertilization treatment with donated oocytes: a preliminary report. *Hum Reprod* 1997; 12(4): 835-9.

66 Glujovsky D, Pesce R, Fiszbain G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos o embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006359.

67 Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril* 1996 Dec; 66(6): 873-84.

68 Brooks AA, Johnson MR, Pawson ME, Thomas A, Phelan LK, Abdalla HI. Endometrial thickness: individual and mean growth profiles for different hormone replacement regimens. *Hum Reprod* 1996; 11(12): 2724-31.

69 Michalás S, Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Milingos S, Deligeoroglou E, Aravantinos D. A flexible protocol for the induction of recipient endometrial cycles in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 1996 May; 11(5): 1063-6.

70 Simon A, Hurwitz A, Zentner B, Bdolah Y, Laufer n. Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonista supresión: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1998; 13(10):2712-17.

71 Alamá P. Capítulo 4: Sincronización donante y receptora. García-Velasco JA, Remohí j (eds): *CMR-2013*. Vol 19. N° 2.

72 Remohí J, Gutiérrez A, Vidal A, Tarín JJ, Pellicer A. The use of gonadotrophin releasing hormone analogues in women receiving oocyte donation does not affect implantation rates. *Hum Reprod* 1994; 9: 1761-4.

73 Vidal C, Giles J, Remohí J, Simón C, Garrido N, Bellver J, Pellicer A. The use of GnRH antagonist in endometrial priming improves oocyte donation outcome. Results of a prospective-controlled trial. *Hum. Reprod* 2010;25(suppl 1):i85-i88.

74 Droesch K, Navot D, Scott R, Kreiner D, Liu H-C, Rosenwaks Z. Transdermal estrogen replacement in ovarian failure for ovum donation. *Fertil Steril* 1988; 50: 931-4.

75 Dmowsky WP, Michalowska J, Rana N, Friberg J, McGill-Johnson E, DeOrío L. Subcutaneous estradiol pellets for endometrial preparation in donor oocyte recipientes with a poor endometrial response. *Fertil Steril* 1996; 66(6): 873-84.

76 Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, Sherwood R, Roberts L, Patel RK, Arya R. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1736-44.

77 Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau GG; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):428-32.

78 Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 31;336(7655):1227-31.

79 Ardoy M, Calderón G (eds). Cuadernos de Embriología Clínica. II Criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. Capítulo 2: Esquema de gradación de la calidad embrionaria. ASEBIR. 2ª Edición. 2008.

80. Manau D, Iraola A, Peñarrubia J, Vidal E, Balasch J. Estradiol oral versus transdérmico en la preparación endometrial en los ciclos de criotransferencia embrionaria. *Rev. Iberoam. Fert Rep Hum*. 2010 May; 27(supl 1):317-8.

81. Queenan JT, Ramey JW, Seltman HJ, Eure L, Veeck LL, Muasher SJ. Transfer of cryopreserved –thawed pre-embryos in a cycle using exogenous steroids without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression yields favourable pregnancy results. *Hum Reprod* 1997;12(6):1176-80.

82. Files JA1, Miller VM, Cha SS, Pruthi S. Effects of different hormone therapies on breast pain in recently postmenopausal women: findings from the Mayo Clinic KEEPS breast pain ancillary study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Oct;23(10):801-5.

83. Krasnow JS, Lessey BA, Naus G, Hall LL, Guzick DS, Berga SL. Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):332-6.

84. Bilsel AS, Onaran N, Moini H, Emerk K. Long-term effect of 17beta-estradiol and thrombin on tissue factor pathway inhibitor release from HUVEC. *Thromb Res*. 2000 Jul 15;99(2):173-8.

85. Richardson MA, Berg DT, Calnek DS, Ciaccia AV, Joyce DE, Grinnell BW. 17beta-estradiol, but not raloxifene, decreases thrombomodulin in the antithrombotic protein C pathway. Richardson MA, Berg DT, Calnek DS, Ciaccia AV, Joyce DE, Grinnell BW. *Endocrinology*. 2000 Oct;141(10):3908-11.

86. Niu Z, Feng Y, Sun Y, Zhang A, Zhang H. Estrogen level monitoring in artificial frozen-thawed embryo transfer cycles using step-up regime without pituitary supresión: is it necessary? *J Exp Clin Assist Reprod*. 2008 Jul 4;5:4.

87. Bocca S, Real EB, Lynch S, Stadmauer L, Beydoun H, Mayer J, Oehninger S. Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Mar;32(3):395-400.

88. Hu XL¹, Feng C, Lin XH, Zhong ZX, Zhu YM, Lv PP, Lv M, Meng Y, Zhang D, Lu XE, Jin F, Sheng JZ, Xu J, Huang HF. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):2217-24.

89. Imudia AN¹, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, Styer AK. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1374-9.

90. Farhi J¹, Ben-Haroush A, Andrawus N, Pinkas H, Sapir O, Fisch B, Ashkenazi J. High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Sep;21(3):331-7.

Enlaces consultados

1. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Consentimientos informados.
<http://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=consentimientos>
Fecha de consulta: Marzo 2015.
2. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Legislación.
<http://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=legislacion>
Fecha de consulta: Marzo 2015.
3. Instituto Nacional de Estadística. Nacimientos por años cumplidos de la madre – año de nacimiento y orden de nacimiento.
<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e301/nacim/a2013/10/&file=01006.px&type=pcaxis&L=0>
Fecha de consulta: Mayo 2015.
4. Asociación para la Biología de la Reproducción (ASEBIR). Publicaciones.
<http://asebir.com/cuadernos-asebir/>
Fecha de consulta: Mayo 2015.
5. Instituto Geográfico Nacional.
http://www.ign.es/esmap/mapas_clima_bach/Mapa_clima_07.htm
Fecha de consulta: Junio 2015.
6. Vademécum
<http://www.vademecum.es/>
Fecha de consulta: Julio 2015.

Acreditación de imágenes

- Imagen portada: © CREA
- Ilustración 1: Licencia Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported Autor: Lyril. Fuente:
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MenstrualCycle2.png>
- Ilustración 2, Ilustración 3, Ilustración 4, Ilustración 5, Ilustración 6, Ilustración 7, Ilustración 8, Ilustración 9, Ilustración 10, Ilustración 11, Ilustración 12, Ilustración 13, Ilustración 14, Ilustración 15, Ilustración 16, Ilustración 17, Ilustración 18, Ilustración 19, Ilustración 20, Ilustración 22, Ilustración 23, Ilustración 24, Ilustración 24: © CREA

Anexos

Anexo I: Ley 14/2006 de 26 de mayo

Ley 14/2006 de 26 de mayo sobre técnicas de reproducción humana asistida

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.

Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente ley.

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

I

La aparición de las técnicas de reproducción asistida en la década de los 70 supuso la apertura de nuevas posibilidades de solución del problema de la esterilidad para un amplio número de parejas aquejadas por esta patología. La novedad y utilidad de estas técnicas hicieron sentir muy pronto en los países de nuestro entorno la necesidad de abordar su regulación.

En España esta necesidad se materializó tempranamente mediante la aprobación de la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida. La Ley española fue una de las primeras en promulgarse entre las legislaciones sobre esta materia desarrolladas en países de nuestro entorno cultural y geográfico.

Dicha Ley supuso un indudable avance científico y clínico en la medida en que las técnicas de reproducción asistida, además de coadyuvar a paliar los efectos de la esterilidad, se manifiestan como especialmente útiles para otros fines, tales como los diagnósticos o de investigación.

El importante avance científico constatado en los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción, el aumento del potencial investigador y la necesidad de dar respuesta al problema del destino de los preembriones supernumerarios hicieron necesaria una reforma o revisión en profundidad de la Ley 35/1988, de 22 de noviembre.

La Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sólo dio una respuesta parcial a tales exigencias. En efecto, dicha Ley autorizó la utilización, con fines de investigación, de los preembriones que se encontraban crioconservados con anterioridad a su entrada en vigor -noviembre de 2003-, aunque bajo condiciones muy restrictivas. Pero a la vez que abría esta posibilidad, establecía la limitación de producir un máximo de tres ovocitos en cada ciclo reproductivo, lo que dificultaba la práctica ordinaria de las técnicas de reproducción asistida, al impedir poner los medios para lograr el mayor éxito con el menor riesgo posible para la salud de la mujer, que era el principal objetivo de la Ley modificada.

Precisamente por ello, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida se mostró particularmente crítica con este aspecto de la reforma.

Por otra parte, la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, dispensaba distinto tratamiento a los preembriones criopreservados o congelados según cual fuera la fecha de su generación. Los anteriores a noviembre de 2003, fecha de la entrada en vigor, podían ser dedicados, además de a otros fines, a la investigación, posibilidad que estaba vedada a los generados con posterioridad, que podrían destinarse únicamente a fines reproductivos de la pareja generadora o a la donación a otras mujeres.

La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida insistió desde la promulgación de la citada Ley en la necesidad de acometer con prontitud la reforma de la legislación vigente, con el fin de corregir las deficiencias advertidas y de acomodarla a la realidad actual. Para ello, en sus últimas reuniones ha ido definiendo las líneas directrices que debería seguir la nueva regulación y que esta Ley incorpora.

II

Esta Ley se enmarca precisamente en esa línea e introduce importantes novedades. En primer lugar, define claramente, con efectos exclusivamente circunscritos a su ámbito propio de aplicación, el concepto de preembrión, entendiendo por tal al embrión *in vitro* constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde. Además, en línea con lo que dispone la Constitución Europea, prohíbe la clonación en seres humanos con fines reproductivos.

Las técnicas de reproducción asistida que pueden practicarse también son objeto de nueva regulación. Debido a que la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, siguió el método de enumerar, mediante una lista cerrada, cuantas posibilidades técnicas eran conocidas en aquel momento, y fijaba en relación con ellas los límites legales de actuación, las nuevas técnicas surgidas por los avances científicos carecen de una consideración expresa en la norma, y suscitan el debate sobre la existencia de un vacío jurídico o, por el contrario, la aplicación extensiva de la Ley en vigor sobre la base de una interpretación lo más amplia posible. La nueva Ley sigue un criterio mucho más abierto al enumerar las técnicas que, según el estado de la ciencia y la práctica clínica, pueden realizarse hoy día. Sin embargo, evita la petrificación normativa, y habilita a la autoridad sanitaria correspondiente para autorizar, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, la práctica provisional y tutelada como técnica experimental de una nueva técnica; una vez constatada su evidencia científica y clínica, el Gobierno, mediante real decreto, puede actualizar la lista de técnicas autorizadas.

Por otra parte, se ha producido una evolución notable en la utilización y aplicación de las técnicas de reproducción asistida en su vertiente de solución de los problemas de esterilidad, al extender también su ámbito de actuación al desarrollo de otras complementarias para permitir evitar, en ciertos casos, la aparición de enfermedades, en particular en las personas nacidas que carecen de tratamiento curativo. El diagnóstico genético preimplantacional abre nuevas vías en la prevención de enfermedades genéticas que en la actualidad carecen de tratamiento y a la posibilidad de seleccionar preembriones para que, en determinados casos y bajo el debido control y autorización administrativos, puedan servir de ayuda para salvar la vida del familiar enfermo.

La Ley es respetuosa con la realidad autonómica actual del Estado español, en el que la autorización de proyectos concretos corresponde de manera indudable a las comunidades autónomas, a las que se dota del necesario apoyo técnico, mediante el reforzamiento del papel asesor de una única comisión, de la que forman parte representantes de las propias comunidades autónomas.

Precisamente por ello, la Ley refuerza el papel asesor de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que debe emitir informes preceptivos acerca de cuantos proyectos nuevos, sea para el desarrollo de nuevas técnicas, sea como investigación de

carácter básico o aplicado, se puedan promover, pero, al mismo tiempo, mantiene la capacidad decisoria de las autoridades sanitarias correspondientes.

Por otro lado, la realidad de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida en nuestro país no puede ser ajena a la consideración de que dichas técnicas se han desarrollado de manera extensiva en especial en el ámbito privado. De esa realidad se deriva que la intervención de los poderes públicos en este campo debe ir dirigida también a compensar la asimetría de información que existe entre quienes acuden a demandar la aplicación de estas técnicas y quienes las aplican, de manera que se garantice en lo posible el equilibrio de intereses entre unos y otros.

Uno de los mecanismos prioritarios para contribuir a la equidad de esa relación es la disponibilidad de una información accesible a los usuarios de las técnicas que sea clara y precisa sobre la actividad y los resultados de los centros y servicios que las practican. Esta necesidad se traduce en la Ley en el reforzamiento de los registros y otros mecanismos de información que deben constituirse, hasta el punto de considerar dicha información pública como un elemento esencial de la práctica de las técnicas, de manera que se proporcionen a los ciudadanos que acuden a los centros los instrumentos adecuados de información que les permitan ejercer con criterios sólidos su capacidad de decisión.

Para ello, además del Registro de donantes de gametos y preembriones con fines de reproducción humana, ya previsto en la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, se crea el Registro de actividad de los centros de reproducción asistida. En el primero se consignarán los hijos nacidos de cada uno de los donantes, la identidad de las parejas o mujeres receptoras y la localización original de unos y otros en el momento de la donación y de su utilización. Y en el segundo se registrarán los datos sobre tipología de técnicas y procedimientos, tasas de éxito y otras cuestiones que sirvan para informar a los ciudadanos sobre la calidad de cada uno de los centros, que deberán hacerse públicos, al menos, una vez al año. También se recogerá el número de preembriones que se conserven en cada centro o servicio de reproducción asistida y se elimina la obligación establecida en la Ley anterior de enviar los preembriones sobrantes al Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa.

Por último, para corregir los problemas suscitados por la legislación precedente, la Ley elimina las diferencias en la consideración de los preembriones que se encontrasen criopreservados con anterioridad a la entrada en vigor de la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, y los que pudieran generarse posteriormente, en cuanto a sus destinos posibles, siempre supeditados a la voluntad de los progenitores y, en el caso de la investigación, a condiciones estrictas de autorización, seguimiento y control por parte de las autoridades sanitarias correspondientes. Con ello, al igual que ocurre en otros países, se desarrollan instrumentos adecuados para garantizar la demandada protección del preembrión. Se eliminan los límites que se establecieron en la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, para la generación de ovocitos en cada ciclo reproductivo, límites que deberán derivar de manera exclusiva de las indicaciones clínicas que existan en cada caso.

La Ley concluye con el correspondiente régimen de infracciones y sanciones, en el que se definen las conductas prohibidas y se les asignan las correspondientes sanciones.

Por último, esta Ley deroga la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida y la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, y modifica el organismo autónomo Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, que pasa a denominarse Organización Nacional de Trasplantes y a asumir sus funciones y competencias, excepto las que corresponden al Instituto de Salud «Carlos III», lo que supone la separación de las funciones puramente asistenciales de las relacionadas con la investigación.

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación de la Ley.

1. Esta Ley tiene por objeto:
 - a) Regular la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida acreditadas científicamente y clínicamente indicadas.
 - b) Regular la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético, siempre que existan las garantías diagnósticas y terapéuticas suficientes y sean debidamente autorizadas en los términos previstos en esta Ley.
 - c) La regulación de los supuestos y requisitos de utilización de gametos y preembriones humanos crioconservados.
2. A los efectos de esta Ley se entiende por preembrión el embrión in vitro constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.
3. Se prohíbe la clonación en seres humanos con fines reproductivos.

Artículo 2. Técnicas de reproducción humana asistida.

1. Las técnicas de reproducción humana asistida que, conforme a lo que se determina en el artículo 1, reúnen las condiciones de acreditación científica y clínica son las relacionadas en el anexo.
2. La aplicación de cualquier otra técnica no relacionada en el anexo requerirá la autorización de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, para su práctica provisional y tutelada como técnica experimental.
3. El Gobierno, mediante real decreto y previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, podrá actualizar el anexo para su adaptación a los avances científicos y técnicos y para incorporar aquellas técnicas experimentales que hayan demostrado, mediante experiencia suficiente, reunir las condiciones de acreditación científica y clínica precisas para su aplicación generalizada.

Artículo 3. Condiciones personales de la aplicación de las técnicas.

1. Las técnicas de reproducción asistida se realizarán solamente cuando haya posibilidades razonables de éxito, no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o la posible descendencia y previa aceptación libre y consciente de su aplicación por parte de la mujer, que deberá haber sido anterior y debidamente informada de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.
2. En el caso de la fecundación in vitro y técnicas afines, sólo se autoriza la transferencia de un máximo de tres preembriones en cada mujer en cada ciclo reproductivo.
3. La información y el asesoramiento sobre estas técnicas, que deberá realizarse tanto a quienes deseen recurrir a ellas como a quienes, en su caso, vayan a actuar como donantes, se extenderá a los aspectos biológicos, jurídicos y éticos de aquéllas, y deberá precisar igualmente la información relativa a las condiciones económicas del tratamiento. Incumbirá la obligación de que se proporcione dicha información en las condiciones adecuadas que faciliten su comprensión a los responsables de los equipos médicos que lleven a cabo su aplicación en los centros y servicios autorizados para su práctica.

4. La aceptación de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida por cada mujer receptora de ellas quedará reflejada en un formulario de consentimiento informado en el que se hará mención expresa de todas las condiciones concretas de cada caso en que se lleve a cabo su aplicación.

5. La mujer receptora de estas técnicas podrá pedir que se suspenda su aplicación en cualquier momento de su realización anterior a la transferencia embrionaria, y dicha petición deberá atenderse.

6. Todos los datos relativos a la utilización de estas técnicas deberán recogerse en historias clínicas individuales, que deberán ser tratadas con las debidas garantías de confidencialidad respecto de la identidad de los donantes, de los datos y condiciones de los usuarios y de las circunstancias que concurren en el origen de los hijos así nacidos. No obstante, se tratará de mantener la máxima integración posible de la documentación clínica de la persona usuaria de las técnicas.

Artículo 4. Requisitos de los centros y servicios de reproducción asistida.

1. La práctica de cualquiera de las técnicas de reproducción asistida sólo se podrá llevar a cabo en centros o servicios sanitarios debidamente autorizados para ello por la autoridad sanitaria correspondiente. Dicha autorización especificará las técnicas cuya aplicación se autoriza en cada caso.

2. La autorización de un centro o servicio sanitario para la práctica de las técnicas de reproducción asistida exigirá el cumplimiento de los requisitos y condiciones establecidos en el capítulo V de esta Ley y demás normativa vigente, en especial, la dirigida a garantizar la accesibilidad de las personas con discapacidad.

CAPÍTULO II

Participantes en las técnicas de reproducción asistida

Artículo 5. Donantes y contratos de donación.

1. La donación de gametos y preembriones para las finalidades autorizadas por esta Ley es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado.

2. La donación sólo será revocable cuando el donante precisase para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación aquéllos estén disponibles. A la revocación procederá la devolución por el donante de los gastos de todo tipo originados al centro receptor.

3. La donación nunca tendrá carácter lucrativo o comercial. La compensación económica resarcitoria que se pueda fijar sólo podrá compensar estrictamente las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que se puedan derivar de la donación y no podrá suponer incentivo económico para ésta.

Cualquier actividad de publicidad o promoción por parte de centros autorizados que incentive la donación de células y tejidos humanos deberá respetar el carácter altruista de aquélla, no pudiendo, en ningún caso, alentar la donación mediante la oferta de compensaciones o beneficios económicos.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, fijará periódicamente las condiciones básicas que garanticen el respeto al carácter gratuito de la donación.

4. El contrato se formalizará por escrito entre los donantes y el centro autorizado. Antes de la formalización, los donantes habrán de ser informados de los fines y consecuencias del acto.

5. La donación será anónima y deberá garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes por los bancos de gametos, así como, en su caso, por los registros de donantes y de actividad de los centros que se constituyan.

Los hijos nacidos tienen derecho por sí o por sus representantes legales a obtener información general de los donantes que no incluya su identidad. Igual derecho corresponde a las receptoras de los gametos y de los preembriones.

Sólo excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo o cuando proceda con arreglo a las Leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, siempre que dicha revelación sea indispensable para evitar el peligro o para conseguir el fin legal propuesto. Dicha revelación tendrá carácter restringido y no implicará en ningún caso publicidad de la identidad de los donantes.

6. Los donantes deberán tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico deberá cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes que incluirá sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar, según el estado de los conocimientos de la ciencia y de la técnica existentes en el momento de su realización, que los donantes no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia. Estas mismas condiciones serán aplicables a las muestras de donantes procedentes de otros países; en este caso, los responsables del centro remitir correspondiente deberán acreditar el cumplimiento de todas aquellas condiciones y pruebas cuya determinación no se pueda practicar en las muestras enviadas a su recepción. En todo caso, los centros autorizados podrán rechazar la donación cuando las condiciones psicofísicas del donante no sean las adecuadas.

7. El número máximo autorizado de hijos nacidos en España que hubieran sido generados con gametos de un mismo donante no deberá ser superior a seis. A los efectos del mantenimiento efectivo de ese límite, los donantes deberán declarar en cada donación si han realizado otras previas, así como las condiciones de éstas, e indicar el momento y el centro en el que se hubieran realizado dichas donaciones.

Será responsabilidad de cada centro o servicio que utilice gametos de donantes comprobar de manera fehaciente la identidad de los donantes, así como, en su caso, las consecuencias de las donaciones anteriores realizadas en cuanto a la generación de hijos nacidos previamente. Si se acreditase que el número de éstos superaba el límite establecido, se procederá a la destrucción de las muestras procedentes de ese donante.

A partir de la entrada en funcionamiento del Registro nacional de donantes a que se refiere el artículo 21, la comprobación de dichos datos podrá hacerse mediante consulta al registro correspondiente.

8. Las disposiciones de este artículo serán de aplicación a los supuestos de donación de gametos sobrantes no utilizados en la reproducción de la propia pareja para la reproducción de personas ajenas a ella.

Artículo 6. Usuarios de las técnicas.

1. Toda mujer mayor de 18 años y con plena capacidad de obrar podrá ser receptora o usuaria de las técnicas reguladas en esta Ley, siempre que haya prestado su consentimiento escrito a su utilización de manera libre, consciente y expresa.

La mujer podrá ser usuaria o receptora de las técnicas reguladas en esta Ley con independencia de su estado civil y orientación sexual.

2. Entre la información proporcionada a la mujer, de manera previa a la firma de su consentimiento, para la aplicación de estas técnicas se incluirá, en todo caso, la de los posibles riesgos, para ella misma durante el tratamiento y el embarazo y para la

descendencia, que se puedan derivar de la maternidad a una edad clínicamente inadecuada.

3. Si la mujer estuviera casada, se precisará, además, el consentimiento de su marido, a menos que estuvieran separados legalmente o de hecho y así conste de manera fehaciente. El consentimiento del cónyuge, prestado antes de la utilización de las técnicas, deberá reunir idénticos requisitos de expresión libre, consciente y formal.

4. En la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, la elección del donante de semen sólo podrá realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, que deberá preservar las condiciones de anonimato de la donación. En ningún caso podrá seleccionarse personalmente el donante a petición de la receptora. En todo caso, el equipo médico correspondiente deberá procurar garantizar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible de las muestras disponibles con la mujer receptora.

Artículo 7. Filiación de los hijos nacidos mediante técnicas de reproducción asistida.

1. La filiación de los nacidos con las técnicas de reproducción asistida se regulará por las Leyes civiles, a salvo de las especificaciones establecidas en los tres siguientes artículos.

2. En ningún caso, la inscripción en el Registro Civil reflejará datos de los que se pueda inferir el carácter de la generación.

Artículo 8. Determinación legal de la filiación.

1. Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación.

2. Se considera escrito indubitado a los efectos previstos en el artículo 49 de la Ley del Registro Civil el documento extendido ante el centro o servicio autorizado en el que se refleje el consentimiento a la fecundación con contribución de donante prestado por varón no casado con anterioridad a la utilización de las técnicas. Queda a salvo la reclamación judicial de paternidad.

3. La revelación de la identidad del donante en los supuestos en que proceda conforme al artículo 5.5 de esta Ley no implica en ningún caso determinación legal de la filiación.

Artículo 9. Premoriencia del marido.

1. No podrá determinarse legalmente la filiación ni reconocerse efecto o relación jurídica alguna entre el hijo nacido por la aplicación de las técnicas reguladas en esta Ley y el marido fallecido cuando el material reproductor de éste no se halle en el útero de la mujer en la fecha de la muerte del varón.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, el marido podrá prestar su consentimiento, en el documento a que se hace referencia en el artículo 6.3, en escritura pública, en testamento o documento de instrucciones previas, para que su material reproductor pueda ser utilizado en los 12 meses siguientes a su fallecimiento para fecundar a su mujer. Tal generación producirá los efectos legales que se derivan de la filiación matrimonial. El consentimiento para la aplicación de las técnicas en dichas circunstancias podrá ser revocado en cualquier momento anterior a la realización de aquéllas.

Se presume otorgado el consentimiento a que se refiere el párrafo anterior cuando el cónyuge supérstite hubiera estado sometido a un proceso de reproducción asistida ya

iniciado para la transferencia de preembriones constituidos con anterioridad al fallecimiento del marido.

3. El varón no unido por vínculo matrimonial podrá hacer uso de la posibilidad prevista en el apartado anterior; dicho consentimiento servirá como título para iniciar el expediente del artículo 49 de la Ley del Registro Civil, sin perjuicio de la acción judicial de reclamación de paternidad.

Artículo 10. Gestación por sustitución.

1. Será nulo de pleno derecho el contrato por el que se convenga la gestación, con o sin precio, a cargo de una mujer que renuncia a la filiación materna a favor del contratante o de un tercero.

2. La filiación de los hijos nacidos por gestación de sustitución será determinada por el parto.

3. Queda a salvo la posible acción de reclamación de la paternidad respecto del padre biológico, conforme a las reglas generales.

CAPÍTULO III

Crioconservación y otras técnicas coadyuvantes de las de reproducción asistida

Artículo 11. Crioconservación de gametos y preembriones.

1. El semen podrá crioconservarse en bancos de gametos autorizados durante la vida del varón de quien procede.

2. La utilización de ovocitos y tejido ovárico crioconservados requerirá previa autorización de la autoridad sanitaria correspondiente.

3. Los preembriones sobrantes de la aplicación de las técnicas de fecundación in vitro que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo podrán ser crioconservados en los bancos autorizados para ello. La crioconservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los preembriones sobrantes se podrá prolongar hasta el momento en que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

4. Los diferentes destinos posibles que podrán darse a los preembriones crioconservados, así como, en los casos que proceda, al semen, ovocitos y tejido ovárico crioconservados, son:

a) Su utilización por la propia mujer o su cónyuge.

b) La donación con fines reproductivos.

c) La donación con fines de investigación.

d) El cese de su conservación sin otra utilización. En el caso de los preembriones y los ovocitos crioconservados, esta última opción sólo será aplicable una vez finalizado el plazo máximo de conservación establecido en esta Ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados en los apartados anteriores.

5. La utilización de los preembriones o, en su caso, del semen, los ovocitos o el tejido ovárico crioconservados, para cualquiera de los fines citados, requerirá del consentimiento informado correspondiente debidamente acreditado. En el caso de los preembriones, el consentimiento deberá haber sido prestado por la mujer o, en el caso

de la mujer casada con un hombre, también por el marido, con anterioridad a la generación de los preembriones.

6. El consentimiento para dar a los preembriones o gametos criopreservados cualquiera de los destinos citados podrá ser modificado en cualquier momento anterior a su aplicación.

En el caso de los preembriones, cada dos años, como mínimo, se solicitará de la mujer o de la pareja progenitora la renovación o modificación del consentimiento firmado previamente. Si durante dos renovaciones consecutivas fuera imposible obtener de la mujer o de la pareja progenitora la firma del consentimiento correspondiente, y se pudieran demostrar de manera fehaciente las actuaciones llevadas a cabo con el fin de obtener dicha renovación sin obtener la respuesta requerida, los preembriones quedarán a disposición de los centros en los que se encuentren criopreservados, que podrán destinarlos conforme a su criterio a cualquiera de los fines citados, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas y la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

Con anterioridad a la prestación del consentimiento, se deberá informar a la pareja progenitora o a la mujer, en su caso, de lo previsto en los párrafos anteriores de este apartado.

7. Los centros de fecundación in vitro que procedan a la criopreservación de gametos o preembriones humanos de acuerdo con lo establecido en este artículo deberán disponer de un seguro o garantía financiera equivalente que asegure su solvencia, en los términos que se fijen reglamentariamente, para compensar económicamente a las parejas en el supuesto de que se produjera un accidente que afecte a su criopreservación, siempre que, en el caso de los preembriones criopreservados, se hayan cumplido los procedimientos y plazos de renovación del consentimiento informado correspondiente.

Artículo 12. Diagnóstico preimplantacional.

1. Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional para:

a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia.

b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

La aplicación de las técnicas de diagnóstico preimplantacional en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

2. La aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los preembriones in vitro con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

Artículo 13. Técnicas terapéuticas en el preembrión.

1. Cualquier intervención con fines terapéuticos sobre el preembrión vivo in vitro sólo podrá tener la finalidad de tratar una enfermedad o impedir su transmisión, con garantías razonables y contrastadas.

2. La terapia que se realice en preembriones in vitro sólo se autorizará si se cumplen los siguientes requisitos:

a) Que la pareja o, en su caso, la mujer sola haya sido debidamente informada sobre los procedimientos, pruebas diagnósticas, posibilidades y riesgos de la terapia propuesta y las hayan aceptado previamente.

b) Que se trate de patologías con un diagnóstico preciso, de pronóstico grave o muy grave, y que ofrezcan posibilidades razonables de mejoría o curación.

c) Que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o de la raza.

d) Que se realice en centros sanitarios autorizados y por equipos cualificados y dotados de los medios necesarios, conforme se determine mediante real decreto.

3. La realización de estas prácticas en cada caso requerirá de la autorización de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

CAPÍTULO IV

Investigación con gametos y preembriones humanos

Artículo 14. Utilización de gametos con fines de investigación.

1. Los gametos podrán utilizarse de manera independiente con fines de investigación.

2. Los gametos utilizados en investigación o experimentación no podrán utilizarse para su transferencia a la mujer ni para originar preembriones con fines de procreación.

Artículo 15. Utilización de preembriones con fines de investigación.

1. La investigación o experimentación con preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida sólo se autorizará si se atiende a los siguientes requisitos:

a) Que se cuente con el consentimiento escrito de la pareja o, en su caso, de la mujer, previa explicación pormenorizada de los fines que se persiguen con la investigación y sus implicaciones. Dichos consentimientos especificarán en todo caso la renuncia de la pareja o de la mujer, en su caso, a cualquier derecho de naturaleza dispositiva, económica o patrimonial sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo.

b) Que el preembrión no se haya desarrollado in vitro más allá de 14 días después de la fecundación del ovocito, descontando el tiempo en el que pueda haber estado crioconservado.

c) En el caso de los proyectos de investigación relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, que la investigación se realice en centros autorizados. En todo caso, los proyectos se llevarán a cabo por equipos científicos cualificados, bajo control y seguimiento de las autoridades sanitarias competentes.

d) Que se realicen con base en un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida si se trata de proyectos de investigación relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o del órgano competente si se trata de otros proyectos de investigación relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares de células troncales embrionarias.

e) En el caso de la cesión de preembriones a otros centros, en el proyecto mencionado en el párrafo anterior deberán especificarse las relaciones e intereses comunes de cualquier naturaleza que pudieran existir entre el equipo y centro entre los que se realiza la cesión de preembriones. En estos casos deberán también mantenerse las condiciones establecidas de confidencialidad de los datos de los progenitores y la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

2. Una vez terminado el proyecto, la autoridad que concedió la autorización deberá dar traslado del resultado de la experimentación a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y, en su caso, al órgano competente que lo informó.

Artículo 16. Conservación y utilización de los preembriones para investigación.

1. Los preembriones criopreservados sobrantes respecto de los que exista el consentimiento de la pareja progeneradora o, en su caso, la mujer para su utilización con fines de investigación se conservarán, al igual que aquellos otros para los que se haya consentido en otros destinos posibles, en los bancos de preembriones de los centros de reproducción asistida correspondientes.

2. La utilización efectiva del preembrión con fines de investigación en un proyecto concreto en el propio centro de reproducción asistida, o su traslado a otro centro en el que se vaya a utilizar en un proyecto concreto de investigación, requerirá del consentimiento expreso de la pareja o, en su caso, de la mujer responsable del preembrión para su utilización en ese proyecto, previa información pormenorizada y comprensión por los interesados de los fines de esa investigación, sus fases y plazos, la especificación de su restricción al ámbito básico o su extensión al ámbito clínico de aplicación, así como de sus consecuencias posibles. Si no se contase con el consentimiento expreso para la utilización en un proyecto concreto de investigación, deberá recabarse en todo caso antes de su cesión a ese fin, salvo en el caso de la ausencia de renovación del consentimiento previsto en el artículo 11.6.

CAPÍTULO V

Centros sanitarios y equipos biomédicos

Artículo 17. Calificación y autorización de los centros de reproducción asistida.

Todos los centros o servicios en los que se realicen las técnicas de reproducción asistida, o sus derivaciones, así como los bancos de gametos y preembriones, tendrán la consideración de centros y servicios sanitarios. Se regirán por lo dispuesto en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, en la normativa que la desarrolla o en la de las Administraciones públicas con competencias en materia sanitaria, y precisarán para la práctica de las técnicas de reproducción asistida de la correspondiente autorización específica.

Artículo 18. Condiciones de funcionamiento de los centros y equipos.

1. Los equipos biomédicos que trabajen en estos centros o servicios sanitarios deberán estar especialmente cualificados para realizar las técnicas de reproducción asistida, sus aplicaciones complementarias o sus derivaciones científicas y contarán para ello con el equipamiento y los medios necesarios, que se determinarán mediante real decreto. Actuarán interdisciplinariamente, y el director del centro o servicio del que dependen será el responsable directo de sus actuaciones.

2. Los equipos biomédicos y la dirección de los centros o servicios en que trabajan incurrirán en las responsabilidades que legalmente correspondan si violan el secreto de la identidad de los donantes, si realizan mala práctica con las técnicas de reproducción

asistida o los materiales biológicos correspondientes o si, por omitir la información o los estudios establecidos, se lesionan los intereses de donantes o usuarios o se transmiten a los descendientes enfermedades congénitas o hereditarias, evitables con aquella información y estudio previos.

3. Los equipos médicos recogerán en una historia clínica, custodiada con la debida protección y confidencialidad, todas las referencias sobre los donantes y usuarios, así como los consentimientos firmados para la realización de la donación o de las técnicas.

Los datos de las historias clínicas, excepto la identidad de los donantes, deberán ser puestos a disposición de la receptora y de su pareja, o del hijo nacido por estas técnicas o de sus representantes legales cuando llegue a su mayoría de edad, si así lo solicitan.

4. Los equipos biomédicos deberán realizar a los donantes y a las receptoras cuantos estudios estén establecidos reglamentariamente, y deberán cumplimentar igualmente los protocolos de información sobre las condiciones de los donantes o la actividad de los centros de reproducción asistida que se establezcan.

Artículo 19. Auditorías de funcionamiento.

Los centros de reproducción humana asistida se someterán con la periodicidad que establezcan las autoridades sanitarias competentes a auditorías externas que evaluarán tanto los requisitos técnicos y legales como la información transmitida a las Comunidades Autónomas a los efectos registrales correspondientes y los resultados obtenidos en su práctica clínica.

CAPÍTULO VI

Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida

Artículo 20. Objeto, composición y funciones.

1. La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida es el órgano colegiado, de carácter permanente y consultivo, dirigido a asesorar y orientar sobre la utilización de las técnicas de reproducción humana asistida, a contribuir a la actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia, así como a la elaboración de criterios funcionales y estructurales de los centros y servicios donde aquéllas se realizan.

2. Formarán parte de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida representantes designados por el Gobierno de la Nación, las comunidades autónomas, las distintas sociedades científicas y por entidades, corporaciones profesionales y asociaciones y grupos de representación de consumidores y usuarios, relacionados con los distintos aspectos científicos, jurídicos y éticos de la aplicación de estas técnicas.

3. Podrán recabar el informe o asesoramiento de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida los órganos de gobierno de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas, así como las comisiones homólogas que se puedan constituir en estas últimas.

Los centros y servicios sanitarios en los que se apliquen las técnicas de reproducción asistida podrán igualmente solicitar el informe de la Comisión Nacional sobre cuestiones relacionadas con dicha aplicación. En este caso, el informe deberá solicitarse a través de la autoridad sanitaria que haya autorizado la aplicación de las técnicas de reproducción asistida por el centro o servicio correspondiente.

4. Será preceptivo el informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida en los siguientes supuestos:

a) Para la autorización de una técnica de reproducción humana asistida con carácter experimental, no recogida en el anexo.

b) Para la autorización ocasional para casos concretos y no previstos en esta Ley de las técnicas de diagnóstico preimplantacional, así como en los supuestos previstos en el artículo 12.2.

c) Para la autorización de prácticas terapéuticas previstas en el artículo 13.

d) Para la autorización de los proyectos de investigación en materia de reproducción asistida.

e) En el procedimiento de elaboración de disposiciones generales que versen sobre materias previstas en esta Ley o directamente relacionadas con la reproducción asistida.

f) En cualquier otro supuesto legal o reglamentariamente previsto.

5. La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida deberá ser informada, con una periodicidad al menos semestral, de las prácticas de diagnóstico preimplantacional que se lleven a cabo conforme a lo dispuesto en el artículo 12.1.

Igualmente, con carácter anual deberá ser informada de los datos recogidos en los Registros nacionales de donantes y de actividad de los centros a los que se refieren los artículos 21 y 22.

6. Las comisiones homólogas que se constituyan en las Comunidades Autónomas tendrán la consideración de comisiones de soporte y referencia de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y colaborarán con ésta en el ejercicio de sus funciones.

7. Los miembros de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida deberán efectuar una declaración de actividades e intereses y se abstendrán de tomar parte en las deliberaciones y en las votaciones en que tengan un interés directo o indirecto en el asunto examinado.

CAPÍTULO VII

Registros nacionales de reproducción asistida

Artículo 21. Registro nacional de donantes.

1. El Registro nacional de donantes, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, es aquel registro administrativo en el que se inscribirán los donantes de gametos y preembriones con fines de reproducción humana, con las garantías precisas de confidencialidad de los datos de aquéllos.

2. Este registro, cuyos datos se basarán en los que sean proporcionados por las comunidades autónomas en lo que se refiere a su ámbito territorial correspondiente, consignará también los hijos nacidos de cada uno de los donantes, la identidad de las parejas o mujeres receptoras y la localización original de unos y otros en el momento de la donación y de su utilización.

3. El Gobierno, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y mediante real decreto, regulará la organización y funcionamiento del registro nacional.

Artículo 22. Registro nacional de actividad y resultados de los centros y servicios de reproducción asistida.

1. Con carácter asociado o independiente del registro anterior, el Gobierno, mediante real decreto y previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, regulará la constitución, organización y funcionamiento de un Registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida.

2. El Registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida deberá hacer públicos con periodicidad, al menos, anual los datos de actividad de los centros relativos al número de técnicas y procedimientos de diferente tipo para los que se encuentren autorizados, así como las tasas de éxito en términos reproductivos obtenidas por cada centro con cada técnica, y cualquier otro dato que se considere necesario para que por los usuarios de las técnicas de reproducción asistida se pueda valorar la calidad de la atención proporcionada por cada centro.

El Registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida recogerá también el número de preembriones crioconservados que se conserven, en su caso, en cada centro.

Artículo 23. Suministro de información.

Los centros en los que se practiquen técnicas de reproducción asistida están obligados a suministrar la información precisa, para su adecuado funcionamiento, a las autoridades encargadas de los registros regulados en los dos artículos anteriores.

CAPÍTULO VIII

Infracciones y sanciones

Artículo 24. Normas generales.

1. La potestad sancionadora regulada en esta Ley se ejercerá, en lo no previsto en ella, de conformidad con lo dispuesto en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, y en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

2. Las infracciones en materia de reproducción humana asistida serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno expediente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

3. Cuando, a juicio de la Administración, la infracción pudiera ser constitutiva de delito o falta, el órgano administrativo dará traslado al Ministerio Fiscal y se abstendrá de proseguir el procedimiento sancionador mientras la autoridad judicial no se haya pronunciado. La sanción penal excluirá la imposición de sanción administrativa.

De no haberse estimado la existencia de delito, la Administración continuará el expediente sancionador tomando como base los hechos que los tribunales hayan considerado probados.

Las medidas administrativas que hubieran sido adoptadas para salvaguardar el derecho a la protección de la salud y la seguridad de las personas se mantendrán en tanto la autoridad judicial se pronuncia sobre ellas.

En ningún caso se impondrá una doble sanción por los mismos hechos y en función de los mismos intereses protegidos, si bien deberán exigirse las demás responsabilidades que se deduzcan de otros hechos o infracciones concurrentes.

4. En los procedimientos sancionadores por infracciones graves o muy graves se podrán adoptar, con arreglo a la de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, y sus normas de desarrollo, las medidas de carácter provisional previstas en dichas normas que se estimen necesarias para asegurar la eficacia de la resolución que definitivamente se dicte, el buen fin del procedimiento, evitar el mantenimiento de los efectos de la infracción y las exigencias de los intereses generales.

En la adopción y cumplimiento de tales medidas se respetarán, en todo caso, las garantías, normas y procedimientos previstos en el ordenamiento jurídico para proteger

los derechos a la intimidad personal y familiar y a la protección de los datos personales, cuando éstos pudieran resultar afectados.

En los casos de urgencia y para la inmediata protección de los intereses implicados, las medidas provisionales previstas en este apartado podrán ser acordadas antes de la iniciación del expediente sancionador. Las medidas deberán ser confirmadas, modificadas o levantadas en el acuerdo de iniciación del procedimiento, que deberá efectuarse dentro de los 15 días siguientes a su adopción, el cual podrá ser objeto del recurso que proceda. En todo caso, dichas medidas quedarán sin efecto si no se inicia el procedimiento sancionador en dicho plazo o cuando el acuerdo de iniciación no contenga un pronunciamiento expreso acerca de aquéllas. El órgano administrativo competente para resolver el procedimiento sancionador podrá imponer multas coercitivas por importe que no exceda de 1.000 euros por cada día que transcurra sin cumplir las medidas provisionales que hubieran sido acordadas.

5. Las infracciones muy graves prescribirán a los tres años; las graves, a los dos años, y las leves, a los seis meses. Las sanciones impuestas por faltas muy graves prescribirán a los tres años; las impuestas por faltas graves, a los dos años, y las impuestas por faltas leves, al año.

Artículo 25. Responsables.

De las diferentes infracciones será responsable su autor.

Cuando el cumplimiento de las obligaciones previstas en esta Ley corresponda a varias personas conjuntamente, responderán de forma solidaria de las infracciones que se comentan y de las sanciones que se impongan.

De conformidad con lo previsto en el artículo 130.3 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, los directores de los centros o servicios responderán solidariamente de las infracciones cometidas por los equipos biomédicos dependientes de aquéllos.

Artículo 26. Infracciones.

1. Las infracciones en materia de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida se califican como leves, graves o muy graves.

2. Además de las previstas en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y de las tipificadas en la legislación de las comunidades autónomas, se consideran como infracciones leves, graves y muy graves las siguientes:

a) Es infracción leve el incumplimiento de cualquier obligación o la transgresión de cualquier prohibición establecida en esta Ley, siempre que no se encuentre expresamente tipificada como infracción grave o muy grave.

b) Son infracciones graves:

1.^a La vulneración por los equipos de trabajo de sus obligaciones legales en el tratamiento a los usuarios de estas técnicas.

2.^a La omisión de la información o los estudios previos necesarios para evitar lesionar los intereses de donantes o usuarios o la transmisión de enfermedades congénitas o hereditarias.

3.^a La omisión de datos, consentimientos y referencias exigidas por esta Ley, así como la falta de realización de la historia clínica en cada caso.

4.^a La ausencia de suministro a la autoridad sanitaria correspondiente para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley de los datos pertenecientes a un centro determinado durante un período anual.

5.^a La ruptura de las condiciones de confidencialidad de los datos de los donantes establecidas en esta Ley.

6.^a La retribución económica de la donación de gametos y preembriones o su compensación económica en contra de lo previsto en los artículos 5.3 y 11.6.

7.^a La publicidad o promoción que incentive la donación de células y tejidos humanos por parte de centros autorizados mediante la oferta de compensaciones o beneficios económicos en contra de lo previsto en el artículo 5.3.

8.^a La generación de un número de hijos por donante superior al legalmente establecido que resulte de la falta de diligencia del centro o servicio correspondiente en la comprobación de los datos facilitados por los donantes y, en el caso de éstos, el suministro de datos falsos en la identidad o la referencia a otras donaciones previas.

9.^a La generación de un número de preembriones en cada ciclo reproductivo que supere el necesario, conforme a los criterios clínicos para garantizar en límites razonables el éxito reproductivo en cada caso.

10.^a En el caso de la fecundación in vitro y técnicas afines, la transferencia de más de tres preembriones a cada mujer en cada ciclo reproductivo.

11.^a La realización continuada de prácticas de estimulación ovárica que puedan resultar lesivas para la salud de las mujeres donantes sanas.

12.^a El incumplimiento de las normas y garantías establecidas para el traslado, importación o exportación de preembriones y gametos entre países.

c) Son infracciones muy graves:

1.^a Permitir el desarrollo in vitro de los preembriones más allá del límite de 14 días siguientes a la fecundación del ovocito, descontando de ese tiempo el que pudieran haber estado crioconservados.

2.^a La práctica de cualquier técnica no incluida en el anexo ni autorizada como técnica experimental en los términos previstos en el artículo 2.

3.^a La realización o práctica de técnicas de reproducción asistida en centros que no cuenten con la debida autorización.

4.^a La investigación con preembriones humanos con incumplimiento de los límites, condiciones y procedimientos de autorización establecidos en esta Ley.

5.^a La creación de preembriones con material biológico masculino de individuos diferentes para su transferencia a la mujer receptora.

6.^a La transferencia a la mujer receptora en un mismo acto de preembriones originados con ovocitos de distintas mujeres.

7.^a La producción de híbridos interespecíficos que utilicen material genético humano, salvo en los casos de los ensayos actualmente permitidos.

8.^a La transferencia a la mujer receptora de gametos o preembriones sin las garantías biológicas de viabilidad exigibles.

9.^a La práctica de técnicas de transferencia nuclear con fines reproductivos.

10.^a La selección del sexo o la manipulación genética con fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados.

Artículo 27. Sanciones.

1. Las infracciones leves serán sancionadas con multa de hasta 1.000 euros; las graves, con multa desde 1.001 euros hasta 10.000 euros, y las muy graves, desde 10.001 euros hasta un millón de euros.

En el caso de las infracciones muy graves tipificadas en el artículo 26.c) 2.^a y 3.^a, además de la multa pecuniaria, se podrá acordar la clausura o cierre de los centros o servicios en los que se practiquen las técnicas de reproducción humana asistida.

En el caso de la infracción grave tipificada en el artículo 26.b) 5.^a, además de la multa pecuniaria, se podrá acordar en la resolución que imponga la sanción la revocación de la autorización concedida al centro o servicio de reproducción asistida.

2. La cuantía de la sanción que se imponga, dentro de los límites indicados, se graduará teniendo en cuenta los riesgos para la salud de la madre o de los preembriones generados, la cuantía del eventual beneficio obtenido, el grado de intencionalidad, la gravedad de la alteración sanitaria o social producida, la generalización de la infracción y la reincidencia.

3. En todo caso, cuando la cuantía de la multa resulte inferior al beneficio obtenido por la comisión de la infracción, la sanción será aumentada hasta el doble del importe en que se haya beneficiado el infractor.

4. Si un mismo hecho u omisión fuera constitutivo de dos o más infracciones, tipificadas en esta u otras Leyes, se tomará en consideración únicamente aquélla que comporte la mayor sanción.

5. Las cuantías de las multas serán revisadas y actualizadas periódicamente por el Gobierno mediante real decreto.

Artículo 28. Competencia sancionadora.

Los órganos competentes de las comunidades autónomas y ciudades con Estatuto de Autonomía, en su caso, ejercerán las funciones de control e inspección, de oficio o a instancia de parte, así como la instrucción y resolución de expedientes sancionadores.

Disposición adicional primera. Preembriones crioconservados con anterioridad a la entrada en vigor de la Ley.

A partir de la entrada en vigor de esta Ley, las parejas o, en su caso, las mujeres que dispongan de preembriones crioconservados en los bancos correspondientes y que hubieran ejercido su derecho a decidir el destino de dichos preembriones mediante la firma del consentimiento informado correspondiente en los términos permitidos por la legislación anterior, podrán ampliar o modificar los términos de su opción con cualquiera de las previstas en esta Ley.

Disposición adicional segunda. Comisión de seguimiento y control de donación y utilización de células y tejidos humanos.

La Comisión de seguimiento y control de donación y utilización de células y tejidos humanos mantendrá su composición, competencias y reglas de funcionamiento actuales, dependiente del Instituto de Salud «Carlos III». En particular, le corresponderá la emisión del informe previsto en el segundo inciso del artículo 15.1.d), relativo a los proyectos de investigación relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias.

Disposición adicional tercera. Organización Nacional de Trasplantes.

1. Se modifica el organismo autónomo Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, creado por la disposición adicional única de la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida, que pasa a denominarse Organización Nacional de Trasplantes.

2. La Organización Nacional de Trasplantes conserva la naturaleza de organismo autónomo, de acuerdo con lo previsto en los artículos 41 y siguientes de la Ley 6/1997,

de 14 de abril, de Organización y Funcionamiento de la Administración General del Estado, con personalidad jurídico-pública diferenciada y plena capacidad de obrar, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, al que corresponde su dirección estratégica y la evaluación y control de los resultados de su actividad. En dicho organismo estarán representadas las comunidades autónomas en la forma que reglamentariamente se establezca.

3. Son fines generales de la Organización Nacional de Trasplantes, sin perjuicio de las competencias del Instituto de Salud «Carlos III» y de las atribuciones de otros órganos del Ministerio de Sanidad y Consumo y de las Comunidades Autónomas:

a) Coordinar la política general de donación y trasplantes de órganos y tejidos de aplicación en humanos en España.

b) Promover e impulsar la donación de órganos y tejidos.

c) Promover e impulsar los trasplantes de órganos, tejidos y células en España.

d) Promover la formación continuada en materia de donación y trasplantes de órganos y tejidos.

e) Desarrollar, mantener, custodiar y analizar los datos de los registros de origen, destino y seguimiento de los órganos y tejidos obtenidos con la finalidad de trasplante.

f) Asesorar al Ministerio de Sanidad y Consumo y a los departamentos de sanidad de las comunidades autónomas en materia de trasplantes de aplicación en humanos.

g) Representar al Ministerio de Sanidad y Consumo en los organismos nacionales e internacionales en materias relacionadas con los trasplantes.

h) Aquellas otras funciones que pueda asignarle el Ministerio de Sanidad y Consumo en la coordinación y gestión de los ensayos clínicos y la aplicación terapéutica de la medicina regenerativa.

4. Para la consecución de sus fines, se atribuyen a la Organización Nacional de Trasplantes las funciones que en materia de trasplantes se reconocen al Ministerio de Sanidad y Consumo por la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y atribuidas a la Organización Nacional de Trasplantes por el Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.

5. Las funciones y competencias en materia de investigación en terapia celular y de medicina regenerativa del organismo modificado se atribuyen al organismo autónomo Instituto de Salud «Carlos III».

6. El personal que a la entrada en vigor de esta Ley preste servicios en el Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, en el ámbito de las funciones y competencias que se atribuyen a la Organización Nacional de Trasplantes, y aquel del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria que realice funciones de soporte y coordinación de trasplantes, quedará integrado en el organismo autónomo que se modifica con la misma naturaleza, régimen jurídico, situación, antigüedad, régimen retributivo y de organización que tuviera. Queda exceptuado de esta disposición el personal perteneciente a la Subdirección General de Terapia Celular y Medicina Regenerativa, que se adscribe al Instituto de Salud «Carlos III».

7. El personal al servicio de la Organización Nacional de Trasplantes podrá ser funcionario, estatutario o laboral en los mismos términos que los establecidos para la Administración General del Estado. El personal estatutario estará sujeto a la relación funcional especial prevista en el artículo 1 del Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud, aprobado por la Ley 55/2003, de 16 de diciembre, y le será de aplicación la citada Ley.

8. La Organización Nacional de Trasplantes asumirá la titularidad de los recursos, derechos, deberes y obligaciones que, en el ámbito de sus fines y competencias, fueran de la titularidad del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa.

9. El Gobierno, en el plazo de seis meses, aprobará un nuevo estatuto de la Organización Nacional de Trasplantes, adaptado a esta Ley, mediante real decreto, a iniciativa del Ministro de Sanidad y Consumo y a propuesta conjunta de los Ministros de Administraciones Públicas y de Economía y Hacienda. Hasta entonces permanecerá vigente el aprobado por el Real Decreto 176/2004, de 30 de enero, en cuanto se ajuste a los fines enumerados en el apartado 3 de esta disposición y no se oponga a lo previsto en esta Ley.

Disposición adicional cuarta. Banco Nacional de Líneas Celulares.

El Banco Nacional de Líneas Celulares se adscribe al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud «Carlos III».

Disposición adicional quinta. Garantía de no discriminación de las personas con discapacidad.

Con arreglo a lo dispuesto en la Ley 51/2003, de 2 de diciembre, de igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad, las personas con discapacidad gozarán de los derechos y facultades reconocidos en esta Ley, no pudiendo ser discriminadas por razón de discapacidad en el acceso y utilización de las técnicas de reproducción humana asistida.

Asimismo, la información y el asesoramiento a que se refiere esta ley se prestarán a las personas con discapacidad en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

A la entrada en vigor de esta Ley quedan derogadas todas las disposiciones normativas que se le opongan y, en particular, la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida, y la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida.

Disposición final primera. Título competencial.

Esta Ley, que tiene carácter básico, se dicta al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución. Se exceptúa de lo anterior su capítulo IV, que se dicta al amparo del artículo 149.1.15.^a de la Constitución, y los artículos 7 a 10, que se dictan al amparo de su artículo 149.1.8.^a

Disposición final segunda. Desarrollo normativo.

Se faculta al Gobierno para dictar cuantas disposiciones resulten necesarias para el desarrollo y ejecución de esta Ley.

Disposición final tercera. Entrada en vigor.

La presente Ley entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Por tanto.

Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta ley.

Madrid, 26 de mayo de 2006.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,
JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ ZAPATERO

ANEXO

A) Técnicas de reproducción asistida

1. Inseminación artificial.
2. Fecundación in vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoides procedentes de eyaculado, con gametos propios o de donante y con transferencia de preembriones.
3. Transferencia intratubárica de gametos.

B) Procedimientos diagnósticos

Procedimientos dirigidos a evaluar la capacidad de fecundación de los espermatozoides humanos consistentes en la fecundación de ovocitos animales hasta la fase de división del óvulo animal fecundado en dos células, momento a partir del cual se deberá interrumpir la prueba.

Anexo II: Real Decreto 413/1996, de 1 de marzo

Real Decreto 413/1996, de 1 de marzo por el que se establecen los Requisitos para la Homologación de centros y servicios relacionados con las Técnicas de Reproducción Asistida.

Las técnicas de reproducción asistida quedaron reguladas mediante la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, estableciendo la mencionada Ley, en su disposición final primera a), que el Gobierno regulará mediante Real Decreto los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios, así como de los equipos biomédicos relacionados con las técnicas de reproducción asistida, de los bancos de gametos y preembriones o de las células, tejidos y órganos de embriones y fetos.

Las técnicas de reproducción asistida contempladas en la legislación son: la inseminación artificial, la fecundación «in vitro» con transferencia de preembriones y la transferencia intratubárica de gametos. Estas técnicas comportan la realización de una serie de actividades de tipo biológico así como otras de características eminentemente clínicas para las cuales es oportuno establecer requerimientos de equipamiento técnico, de carácter básico, al tiempo que definir el perfil de conocimientos y experiencia de los profesionales que asuman la responsabilidad de su aplicación.

El establecimiento de los requisitos referidos viene inspirado tanto en la consecución de un nivel óptimo de calidad en las prestaciones que oferten los centros relacionados con la reproducción asistida, como en el abordaje del problema de la esterilidad de un modo integral que satisfaga las aspiraciones de reproducción humana de los usuarios de estas técnicas.

Los requisitos técnicos y funcionales que se establecen en el presente Real Decreto, en cuya tramitación ha recaído informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, tienen el carácter de normas básicas a tenor de lo dispuesto en los artículos 149.1.16.^a de la Constitución, así como en el artículo 40.7 y disposición final cuarta de la Ley General de Sanidad, tal y como se indica en la disposición final primera de este Real Decreto.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, con la aprobación del Ministro para las Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día, 1 de marzo de 1996,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1.

1. El presente Real Decreto tiene por objeto regular los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios, así como de los equipos biomédicos relacionados con las técnicas de reproducción asistida.

2. A estos efectos podrán autorizarse los siguientes centros o servicios, públicos o privados, relacionados con las técnicas de reproducción asistida:

- a) Bancos de semen y laboratorios de semen para capacitación espermática.
- b) Unidades de inseminación artificial.
- c) Centros o unidades de fecundación «in vitro» y bancos de preembriones.

3. El objetivo fundamental de dichos centros o servicios será el de la actuación médica ante la reproducción humana, para facilitar la procreación cuando otras terapias se hayan descartado por inadecuadas o ineficaces.

Artículo 2.

De conformidad con las competencias que corresponden a las Comunidades Autónomas, la autoridad sanitaria responsable autorizará los centros o establecimientos sanitarios que cumpliendo los requisitos determinados en cada caso, lo hayan solicitado previamente.

CAPÍTULO II

Bancos de semen y laboratorios de semen para capacitación espermática

Artículo 3.

1. Podrán autorizarse como bancos de semen, aquellos servicios o establecimientos sanitarios que tengan como finalidades la obtención, evaluación, conservación y distribución de semen humano para su utilización en las técnicas que autoriza la Ley 35/1988, sobre Reproducción Asistida.

2. Los bancos desarrollarán además las actividades precisas para la selección y control sanitario de los donantes.

Artículo 4.

1. Los centros o servicios que soliciten ser autorizados como bancos de semen deberán estar dotados de los siguientes medios humanos y materiales, así como garantizar el cumplimiento de los controles sanitarios, de información y requisitos generales que se indican:

2. Recursos humanos.

a) Una persona experta en reproducción humana, que deberá ser médico, con formación y experiencia en crioconservación de semen. Será en todo caso el responsable de las actividades del banco.

b) Personal de enfermería.

c) Personal auxiliar sanitario.

3. El centro deberá disponer al menos de los siguientes locales:

a) Área exclusiva para la recogida de semen en las condiciones adecuadas para garantizar la intimidad.

b) Área de almacenamiento y conservación de las muestras.

c) Área de almacenamiento y archivo.

El área de conservación de muestras, así como la de archivo, deberán estar dotadas de un sistema de protección contra robos.

4. Contará con los materiales y elementos necesarios para la finalidad y actividades descritas en el artículo 3, entre los que se incluirán necesariamente los siguientes:

- a) Disponibilidad de nitrógeno líquido.
- b) Microscopio.
- c) Centrífuga.
- d) Recipientes criogénicos.

5. Los bancos de semen que tengan también como finalidad la capacitación espermática deberán contar además con los espacios y medios humanos y materiales establecidos en el artículo 6.

6. Deberán garantizarse los controles sanitarios siguientes:

- a) En los donantes, los controles sanitarios que normativamente se establezcan.
- b) En relación a las muestras se establecerán controles del semen antes y después de la congelación que incluirán las siguientes pruebas:

1.º Previo a la congelación, los protocolos de siminograma establecidos en el Real Decreto por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida.

2.º En la muestra, una vez descongelada, la movilidad espermática.

Artículo 5.

1. Los bancos podrán distribuir semen exclusivamente a centros autorizados para la aplicación de técnicas de reproducción asistida.

2. Los centros receptores deberán ser informados del resultado de los controles sanitarios establecidos sobre el donante y sobre la muestra que se indican, en el Real Decreto por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y en el artículo 4.6. de este Real Decreto.

Recíprocamente, los centros a los que se hayan enviado las referidas muestras informarán a los bancos de semen sobre el número de gestaciones conseguidas y de recién nacidos vivos, así como, en su caso, las patologías de origen hereditario y congénito que hayan podido aparecer.

Artículo 6.

1. Los laboratorios de semen para capacitación espermática son aquellos centros o servicios que llevan a cabo la adecuación de los espermatozoides para su función reproductora.

2. Para su autorización como tales laboratorios deberán contar como mínimo, con los siguientes espacios físicos, recursos humanos y recursos técnicos.

- 1. Espacios físicos:
 - a) Área de recogida de semen

- b) Área de recepción de muestras.
- c) Área de trabajo.
- d) Área de archivo dotado de sistema de protección contra robos.

2. Recursos humanos:

a) Una persona licenciada en áreas de las Ciencias Biomédicas, (Medicina, Veterinaria, Farmacia, Biología o Química), que deberá poseer formación y experiencia en capacitación y conservación de semen.

b) Personal sanitario y auxiliar necesario para el desarrollo de sus tareas.

3. Recursos técnicos:

a) Incubadora de CO₂.

b) Microscopio.

c) Centrifugadora.

d) Utillaje accesorio necesario para las técnicas empleadas.

Artículo 7.

El semen podrá criopreservarse por un plazo máximo de cinco años.

1. El semen criopreservado de donante no podrá ser utilizado con fines de reproducción cuando del donante hayan resultado seis nacidos vivos.

2. El semen obtenido para inseminación artificial o fecundación «in vitro» de la pareja del varón:

a) No podrá utilizarse para la fecundación en otra mujer distinta a la de la pareja sin certificado de consentimiento de donación por escrito del varón.

b) En el caso del fallecimiento del varón, salvo expreso consentimiento por escrito del mismo y según recoge el artículo 9 de la Ley 35/1988, no podrá ser utilizado para fecundación de su pareja.

3. El semen criopreservado de donante y el obtenido para inseminación artificial o fecundación «in vitro» de la pareja del varón, sólo podrá ser utilizado para fines de investigación cuando se haya manifestado conformidad expresa por escrito por parte del varón.

CAPÍTULO III

Inseminación artificial

Artículo 8.

1. Podrán ser autorizados para la aplicación de técnicas de inseminación artificial (I.A.) los centros o servicios que tengan por finalidad la fecundación humana mediante inseminación artificial con semen fresco, capacitado o criopreservado, procedente del varón de la pareja o de donante, según el caso.

2. Cuando la técnica se realice con semen de donante, éste deberá proceder de bancos de semen debidamente autorizados.

Artículo 9.

1. Los establecimientos, centros o servicios que soliciten ser autorizados para la aplicación de las técnicas de I.A., deberán estar dotados como mínimo de los medios humanos y materiales establecidos en este Real Decreto y garantizar el cumplimiento de los controles sanitarios, de información y requisitos generales, siguientes:

2. Recursos humanos.

a) Un médico especialista en obstetricia y ginecología, con formación y experiencia en fertilización y reproducción humana asistida. Será, en todo caso, el responsable de las actividades del centro.

b) Personal de enfermería.

c) Personal auxiliar sanitario.

3. Dispondrá, como mínimo, de un espacio físico que incluya, recepción, sala de consulta y de tratamiento y aseos.

4. Deberá estar dotado del material sanitario necesario para realizar exploraciones ginecológicas así como para la aplicación de la técnica.

5. Los centros deberán tener establecida la coordinación asistencial con un centro hospitalario para caso de necesidad.

CAPÍTULO IV

Fecundación «in vitro» y bancos de preembriones

Artículo 10.

1. Podrán ser autorizados para la aplicación de técnicas de fecundación «in vitro» (F.I.V.), los centros o servicios sanitarios que tengan por finalidad la fecundación mediante transferencia de preembriones (F.I.V.T.E.) o transferencia intratubárica de gametos (T.I.G.) y otras técnicas afines previamente evaluadas.

2. Las actividades precisas en relación a la recuperación de oocitos, el tratamiento de gametos con vistas a la fecundación, y su conservación, así como la crioconservación de preembriones para transferencias con fines procreadores o métodos de investigación/experimentación, legalmente autorizados, se entienden comprendidas en estos centros o servicios, sin perjuicio de que parte de las mismas puedan realizarse en diferentes centros sanitarios.

Artículo 11.

1. Los centros y servicios que soliciten ser autorizados para la aplicación de las técnicas F.I.V., deberán garantizar el cumplimiento de los controles sanitarios y de información establecidos en el Real Decreto por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida, y deberán estar dotados de los medios humanos y materiales que se indican:

2. Recursos humanos.

a) Un médico, especialista en ginecología y obstetricia, con formación y experiencia en reproducción humana asistida y fertilidad.

Será, en todo caso, responsable de las actividades del centro.

b) Una persona licenciada en Ciencias Biomédicas (Medicina, Veterinaria, Farmacia, Biología o Química), con formación y experiencia en biología de la reproducción.

c) Personal de enfermería.

d) Personal auxiliar sanitario.

e) Deberá asegurar la disponibilidad, de un médico/s con conocimientos en ecografía ginecológica y de un médico/s especialista/s en anestesia y reanimación.

3. La estructura física de los centros y servicios deberá contar como mínimo con los siguientes elementos:

a) Área de espera.

b) Área de consulta.

c) Área de realización de la fecundación «in vitro» y de las técnicas complementarias.

d) Área adecuada para la cirugía.

e) Área de banco.

f) Área de archivo.

El área de banco y de archivo deberán tener un sistema de protección contra robos.

4. Estarán dotados o coordinados con un Banco de preembriones, con los locales e instalaciones precisos, disponiendo de un espacio específico destinado a la conservación de preembriones, que deberá estar protegido con un sistema de robos.

El Banco de preembriones contará con los materiales y elementos necesarios para la técnica de entre los dispuestos en el apartado 11.5.

5. Contará con los siguientes recursos técnicos mínimos:

a) Incubadora de CO₂.

b) Microscopio invertido.

c) Estereomicroscopio.

d) Campana de flujo laminar sin rayos ultravioletas.

e) Centrífuga.

f) Biocongeladores u otros medios afines.

g) Recipientes criogénicos.

h) Disponibilidad de nitrógeno líquido.

i) Ecógrafo de alta resolución.

j) Laparoscopia.

6. Los centros y unidades de F.I.V.T.E. dependerán funcional o jerárquicamente de un centro hospitalario que preste asistencia ginecológica y obstétrica.

7. Deberá estar interrelacionado con laboratorio hormonal que permita el seguimiento del ciclo hormonal de la usuaria de la técnica y su confrontación con el seguimiento ecográfico.

8. En el caso de que la recuperación de oocitos se realice en un centro sanitario diferente a aquel en que se realice la fecundación «in vitro», deberá existir una coordinación formalizada entre ambos y contar con equipos adecuados para el transporte. Las unidades de recuperación de oocitos para ser autorizadas deberán contar con lo establecido en los artículos 11.2 a), c), d), e), 11.3 a), b), d), e), f), 11.6 y 11.7.

Artículo 12.

1. Los preembriones vivos sobrantes de una fecundación «in vitro», por no transferidos al útero, se criopreservarán en los bancos durante un tiempo máximo de cinco años.

a) No se utilizarán con fines de fecundación «in vitro» en otra mujer distinta a la de la pareja cuando:

1.º Del mismo varón y/o mujer se hayan generado seis hijos.

2.º El varón y la mujer no hayan manifestado su conformidad de donación por escrito.

b) En caso de fallecimiento del varón, salvo expreso consentimiento por escrito del mismo y según recoge el artículo 9 de la Ley 35/1988, no podrá ser utilizado para fecundación de su pareja.

c) Podrá utilizarse para fines de investigación o experimentación, en los términos previstos, en el artículo 15 de la Ley 35/1988, siempre que el varón y la mujer hayan manifestado su conformidad por escrito.

2. En el caso de preembriones muertos se estará a lo dispuesto en el artículo 17 de la Ley 35/1988.

CAPÍTULO V

Autorización e información

Artículo 13.

1. La autorización de los centros establecerá que los mismos cumplan las condiciones y normas técnicas mínimas para la aprobación y homologación de equipos e instalaciones ajustados a las normas de seguridad, calidad e instalación establecidas por la Administración General del Estado y la Administración autonómica correspondiente.

2. Todos los centros y servicios autorizados se someterán a la inspección y control de las Administraciones sanitarias competentes, en aplicación de la Ley General de Sanidad.

3. Las Comunidades Autónomas, en aplicación del artículo 40.9 de la Ley General de Sanidad, darán conocimiento a la Administración General del Estado de los centros autorizados conforme a lo dispuesto en el presente Real Decreto.

4. La autorización podrá ser suspendida a tenor de lo previsto en los artículos 31.2. y 37 de la Ley General de Sanidad, sin perjuicio de las responsabilidades a que hubiese lugar y que aparecen reguladas el artículo 32 de la Ley General de Sanidad, así como en el artículo 20 de la Ley 35/1988, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, u otras disposiciones de aplicación.

Artículo 14.

1. Todos los centros y servicios autorizados deberán disponer de un inventario de sus equipos e instalaciones con el correspondiente protocolo de conservación y mantenimiento. Todos los accidentes y averías que acontezcan deberán hacerse constar para su registro e inspección.

2. Los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida, regulados en este Real Decreto mantendrán la información de indicadores de actividades que se establezca por el Ministerio de Sanidad y Consumo como aplicación del artículo 40.13 de la Ley 14/1986 General de Sanidad, sin perjuicio de las competencias que en esta materia correspondan a las Administraciones Autonómicas.

Esta información será remitida al Ministerio de Sanidad y Consumo, con la periodicidad que éste establezca, por los propios centros o la Administración sanitaria autonómica, según determinen las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

3. Los bancos de semen, centros de inseminación artificial y los de fecundación «in vitro» y bancos de preembriones deberán remitir al Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones, la información que se establece en el Real Decreto por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida.

Disposición adicional única.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y oído el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, establecerá el sistema de información para la creación y mantenimiento del Registro de los Centros y Servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida, así como, para la realización de las estadísticas de interés general de estas actividades, en orden a lo establecido en los artículos 40.9 y 40.13 de la Ley 14/1986, General de Sanidad, en el que constará la información suministrada por las Comunidades Autónomas.

El sistema de información previsto en el párrafo anterior deberá ser informado por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida una vez que sea creada por el Gobierno, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 21 de la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida.

Disposición transitoria única.

Los centros y servicios que, a la entrada en vigor del presente Real Decreto, vengan realizando actividades o técnicas relacionadas con la reproducción asistida, solicitarán la oportuna autorización de funcionamiento a la Administración sanitaria de la Comunidad Autónoma.

Disposición final única.

Las normas y requisitos establecidos en el presente Real Decreto para la autorización de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de la reproducción asistida, tienen el carácter de básicos, a tenor de lo previsto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución y en el artículo 40.7 de la Ley General de Sanidad.

Dado en Madrid, a 1 de marzo de 1996.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Consumo,
MARÍA ÁNGELES AMADOR MILLÁN

Anexo III: Real Decreto 412/1996 de 1 de marzo

Anexo 3: Real Decreto 412/1996 de 1 de marzo por el que se establecen los Protocolos de Estudio Donantes de Gametos y Usuarios de Técnicas de Reproducción Asistida

La disposición final primera de la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida, establece que el gobierno regulará mediante Real Decreto los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con estas técnicas a cumplimentar por los equipos biomédicos.

Esta regulación parece necesaria al objeto de lograr una uniformidad en criterios básicos y mínimos a los que habrá de someterse a los donantes de productos utilizables en reproducción asistida, que permita tanto el control sanitario de los mismos como el nivel de calidad exigible, descartando en la medida de lo posible la aparición de malformaciones y enfermedades congénitas de carácter hereditario de la descendencia. Por otro lado, se pretende garantizar la confidencialidad de la información obtenida de acuerdo con lo establecido en el artículo 5.5. de la Ley 35/1988.

Igualmente se pretende facilitar la labor de los equipos biomédicos relacionados con las técnicas en el sentido de que la elección de los donantes guarde la máxima similitud fenotípica con los usuarios.

De otro lado, debe garantizarse que el tratamiento médico que se aplica es el más idóneo de acuerdo con las condiciones clínicas y fisiológicas que provocan la esterilidad, por lo que los centros y servicios autorizados para aplicar las técnicas de reproducción asistida vendrán obligados a realizar los análisis y estudios oportunos que permitan identificar las causas de la misma y recomendar el tratamiento más eficiente en cada caso, de entre los regulados en nuestra legislación.

Por otra parte, la disposición final tercera de la Ley 35/1988, establece que se regulará la creación y organización de un Registro Nacional informatizado de donantes de gametos y preembriones, especificando las características de la información que debe resultar registrada.

Los protocolos y normas que se establecen en el presente Real Decreto, en cuya tramitación ha informado el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud, tienen el carácter de normas básicas a tenor de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, tal y como se indica en la disposición final primera del propio Real Decreto.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, con la aprobación del Ministro para las Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 1 de marzo de 1996,

DISPONGO:

Artículo 1.

Los centros y servicios autorizados para la aplicación de las técnicas de reproducción asistida deberán realizar como mínimo los estudios y controles sanitarios en los donantes y usuarios que en el presente Real Decreto se detallan.

CAPITULO I

Información a donantes y estudio de donantes
de gametos y preembriones

Artículo 2.

Podrán ser donantes de gametos y preembriones las personas que reúnan los requisitos siguientes:

1. Ser mayores de 18 años y con plena capacidad de obrar. Al objeto de evitar, en la medida de lo posible, la aparición de malformaciones cromosómicas, las donantes de gametos femeninos no deberán tener más de treinta y cinco años de edad ni más de 50 años los donantes de gametos masculinos.

2. Estar en buen estado de salud psicofísica.

3. La donación se formalizará mediante contrato escrito, previa información por protocolo de consentimiento informado de los fines y consecuencias del acto, así como de los procedimientos y estudios a los que será sometido el donante.

Artículo 3.

Los donantes serán sometidos a un reconocimiento médico, que se reflejará en una historia clínica, con inclusión de antecedentes personales y familiares así como un examen físico, que como mínimo deberá contener los datos que en el anexo del presente Real Decreto se relacionan, bajo la responsabilidad directa del Director del centro.

La aceptación de las donaciones de preembriones sobrantes tras la aplicación de técnicas de fertilización «in vitro» entre miembros de una pareja se regirán por lo dispuesto en los artículos 5 y 11 de la Ley de Reproducción Asistida. En estos casos se recogerá para cada miembro de la pareja donante el protocolo básico de selección de donantes recogido en los apartados I, II, III y IV del anexo.

Los controles sanitarios a que se hace referencia en este artículo y en concreto los recogidos en los apartados V y VI del anexo, deberán realizarse en cada donación.

Artículo 4.

Los centros realizarán en todos los donantes los estudios que se determinen por la Comunidad Autónoma respectiva y que en todo caso y como mínimo serán las siguientes:

a) Grupo sanguíneo.

b) Factor Rh.

c) VDRL o prueba similar para detectar sífilis.

d) Screening de hepatitis.

e) Test de detección de marcadores de VIH.

f) Estudio clínico para la detección de fases clínicas infectivas de toxoplasmosis, rubeola, herpes virus y citomegalovirus.

g) Estudio clínico para la detección de neisseria gonorrhoeae y chlamydia trachomatis.

1. La seronegatividad en las pruebas de marcadores VIH, deberá estar garantizada mediante la realización de dos test con un intervalo de seis meses, siendo imprescindible comprobar la seronegatividad de ambas pruebas para la utilización de los gametos masculinos y preembriones. En las donantes de gametos femeninos, y en base a la actual imposibilidad de criopreservación de los oocitos donados, se considerará suficiente la negatividad de la donante en una única prueba de marcadores VIH.

2. En caso de que alguna de las pruebas resulten ser positivas, a efectos de exclusión, se informará de esta circunstancia al Registro Nacional, al objeto de velar por la correcta información y garantías sanitarias.

3. Los estudios mencionados en los apartados 4.c), d), e), f) y g) deberán realizarse en cada donación. En el caso de donantes de gametos masculinos dichas pruebas se realizarán cada 6 meses cuando el intervalo entre donaciones sea inferior.

Artículo 5.

Establecido el carácter de la donación de gametos y preembriones como actos voluntarios, altruistas, gratuitos y desinteresados, en ningún caso existirá retribución económica para el donante, ni se exigirá al receptor precio alguno por los gametos o preembriones donados.

Artículo 6.

No podrán ser admitidos como donantes de gametos las personas que tengan antecedentes familiares de malformaciones ligadas a cromosopatías, genopatías o metabolopatías:

1. Serán excluidos como donantes los que presenten enfermedades genéticas, hereditarias o congénitas transmisibles.

2. Serán, asimismo, excluidos como donantes aquellas personas que hubieran generado seis descendientes o más por reproducción asistida o no asistida. En el caso de donación de preembriones, no se aceptarán para su empleo en reproducción humana aquellas donaciones en que uno o ambos miembros de la pareja donante tuvieran seis o más hijos.

3. En el supuesto de que un donante no fuera aceptado como tal, deberá conocer las razones que motivan su exclusión, garantizándose la confidencialidad y privacidad de la información.

CAPITULO II

Información y estudio de usuarias y usuarios

Artículo 7.

Los centros y servicios deberán realizar, a los usuarios y usuarias de las técnicas de reproducción asistida, los estudios clínicos y anatomofisiológicos precisos que permitan identificar las causas de la esterilidad, indicando, en cada caso, el tratamiento más eficiente de entre los regulados en la Ley 35/1988, si éstos están clínicamente indicados:

1. En todo caso, deberán valorarse, con carácter previo a la aplicación de las técnicas, aquella o aquellas que por las condiciones del usuario resulten eficaces.

2. El centro vendrá obligado a informar suficientemente a las usuarias y usuarios por personal debidamente capacitado sobre estos aspectos, y, en concreto, deberá proporcionar información completa sobre las diversas opciones técnicas de reproducción asistida, posibilidades y servicios a su alcance, beneficios y efectos secundarios, posibles estadísticas disponibles y resultados de investigaciones, así como cualquier otro dato que pueda existir al objeto de tomar una decisión adecuadamente informada y responsable.

3. Las mujeres receptoras de una donación de oocitos deberán ser específicamente informadas acerca de la limitación del estudio de la donante que la imposibilidad de conservación del gameto femenino comporta.

CAPITULO III

De la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones

Artículo 8.

El Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana, se constituye como un Registro Unico formado por las bases de datos de cada centro o servicio autorizado por la Comunidad Autónoma respectiva, mediante su agregación en una Base Central administrada por el Ministerio de Sanidad y Consumo:

1. Cada centro o servicio se conectará a la Base Central del Registro tras comunicación de la Administración sanitaria de la Comunidad Autónoma correspondiente a la Base Central.

2. El registro individual de cada donante aceptado contendrá sus datos de identificación conforme al apartado I del anexo. Relacionados con el registro individual de cada donante, identificado a través de número de clave interno, constarán los siguientes datos:

a) Número de preembriones obtenidos con sus gametos e identificación de las personas de las que procedan cada uno de los gametos del otro sexo.

b) Identificación de receptores de la donación de gametos, sean por técnica de inseminación artificial o mediante FIV con gameto de receptor.

c) Identificación de la mujer/es receptora/s de los preembriones obtenidos

d) Datos de identificación de los recién nacidos vivos, incluidas incidencias detectadas tras el nacimiento.

e) Partos de recién nacidos muertos

f) Interrupción de embarazo por malformación o enfermedad fetal de origen genético o por otras causas.

CAPITULO IV

Garantía de secreto

Artículo 9.

La información recogida en la historia clínica de usuarios de las técnicas de reproducción asistida, la correspondiente al proceso de selección de donantes, así como toda aquella información individualizada contenida en el Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones tanto en la Base Central como en los centros y servicios autorizados, serán recogidos, tratados y custodiados en la más estricta confidencialidad, debiendo producirse esta custodia conforme a lo dispuesto por la Ley General de Sanidad, en los artículos 2,5,7,19,20 y disposición final tercera de la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, y artículos 7 y 8 de la Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de Datos Personales. Ello sin menoscabo de las condiciones de información establecidas por la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida para los nacidos por la aplicación de estas técnicas y de las circunstancias extraordinarias de ruptura del deber de secreto expresamente establecidas por la Ley de Medidas Urgentes para la Salud Pública y por la propia Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, en aquellos casos en que fueran de aplicación.

Disposición adicional única. Ambito de aplicación.

Lo dispuesto en el presente Real Decreto es de aplicación a todos los centros y servicios autorizados en España, incluso aquellos que utilicen o puedan utilizar donaciones procedentes de bancos extranjeros de gametos y preembriones.

Disposición final primera. Norma básica.

A los efectos de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, las disposiciones contenidas en el presente Real Decreto, tienen la consideración de normas básicas para el establecimiento de protocolos obligatorios de estudio de los donantes y

los usuarios relacionados con las técnicas de reproducción asistida, a cumplimentar por los equipos biomédicos que las desarrollan.

Disposición final segunda. Facultades de aplicación y desarrollo:

a) Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para actualizar el anexo de este Real Decreto para adecuarlo a los avances técnicos o científicos u otra circunstancia objetiva que así lo requiera.

b) Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para establecer las normas de funcionamiento del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones, mediante desarrollo del artículo 8 del presente Real Decreto.

Dado en Madrid a 1 de marzo de 1996.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Consumo,

MARIA ANGELES AMADOR MILLAN

ANEXO

Protocolo básico para el estudio de donantes

I. Datos personales

1. Nombre y apellidos.
2. Dirección.
3. Fecha de nacimiento.
4. Documento nacional de identidad.
5. Número de registro o código de identificación personal.
6. Lugar de nacimiento.
7. Nacionalidad.

II. Datos físicos

1. Talla.
2. Peso.
3. Color de piel:
 - a) Pálido.
 - b) Moreno.
4. Color de los ojos:
 - a) Marrón.
 - b) Azul.
 - c) Verde.
 - d) Ambar.
 - e) Negro.
 - f) Otros.
5. Color de pelo:

- a) Rubio.
 - b) Castaño claro.
 - c) Castaño oscuro.
 - d) Negro.
 - e) Pelirrojo.
 - f) Otro.
6. Textura de pelo:
- a) Liso.
 - b) Ondulado.
 - c) Rizado.
 - d) Otros.
7. Grupo sanguíneo. Factor Rh:
- a) A.
 - b) B.
 - c) AB.
 - d) O.
 - e) Positivo (+).
 - f) Negativo (-).
8. Otros tipajes.
9. Raza.

III. Historia médica personal

1. Enfermedades:
- a) Actuales.
 - b) Propias de la infancia.
 - c) Otras.
2. Exposición a sustancias químicas, especialmente mutágenas o teratógenas.
3. Exposición a radiaciones.
4. Historia psiquiátrica.
5. Prescripción/consumo de drogas, alcohol.
6. Historia reproductiva:
- a) Número de hijos vivos.
 - b) Abortos espontáneos de repetición.
 - c) Hijos malformados.
 - d) Mortinatos.

7. Número de donaciones anteriores; fecha y lugar de la última donación.

8. Historia ocupacional.

IV. Historia familiar

1. Síndrome de Down.

2. Otras cromosomopatías.

3. Espina bífida, anencefalia, hidrocefalia

4. Mucoviscidosis.

5. Hemofilia.

6. Hemoglobinopatías:

a) Drepanocitosis.

b) Talasemias.

7. Metabolopatías congénitas: del metabolismo lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono, del metabolismo de aminoácidos, del metabolismo de las purinas, anomalías de ácidos grasos, otras.

8. Mucopolisacaridosis.

9. Osteogénesis imperfecta y otras osteocondrodisplasias.

10. Neurofibromatosis.

11. Riñón poliquístico.

12. Ceguera congénita o progresiva desde el nacimiento.

13. Labio leporino.

14. Focomielias.

15. Distrofia muscular.

16. Estenosis pilórica congénita, atresia esofágica, atresia de ano.

17. Enfermedad cardíaca congénita.

18. Depresión maníaca, esquizofrenia, enfermedad mental familiar. Suicidios.

19. Retraso mental o incapacidad severa de aprendizaje.

20. Desórdenes neurológicos.

21. Desórdenes convulsivos.

22. Diabetes.

23. Neoplasias.

24. Senilidad precoz.

25. Alteraciones de glándulas suprarrenales.

26. Infertilidad.

27. Déficit inmunitario.

28. Otras.

V. Protocolo de seminograma

1. Condiciones del examen:

- a) Hora de eyaculación.
- b) Hora de examen.
- c) Constancia de muestra completa.
- d) Fecha de última eyaculación.
- e) Frecuencia coito.

2. Examen macroscópico:

- a) Volumen.
- b) Color.
- c) Viscosidad.
- d) Aspecto.
- e) Licuación.
- f) pH.

3. Examen microscópico:

- a) Espermatozoos.
- b) Células.
- c) Aglutinación.
- d) Leucocitos por campo.
- e) Número de espermatozoos por cc.
- f) Grado de movilidad.
- g) Índice de vitalidad.

4. Espermiocritograma:

- a) Espermatozoos normales.
- b) Espermatozoos anormales.
- c) Alteraciones de cabeza.
- d) Alteraciones de cola.
- e) Alteraciones mixtas.
- f) Células de espermiogénesis.
- g) Leucocitos.
- h) Células epiteliales.

5. Bacteriología:

- a) Tinción GRAM.
- b) Cultivo si estuviese indicado.

VI. Protocolo de estudio de oocitos

1. Cronología.
2. Inducción a la ovulación:
 - a) Con estimulación.
 - b) Sin estimulación.
3. Extracción:
 - a) Abdominal.
 - b) Vaginal.
 - c) Con anestesia.
 - d) Sin anestesia.
4. Número de oocitos:
 - a) Ovario derecho.
 - b) Ovario izquierdo.
5. Examen madurativo:
 - a) Metafase II.
 - b) Metafase I.
 - c) Vesícula germinal.
 - d) Degenerado.
 - e) Partogenético.

Anexo IV: Real Decreto 9/2014

Real Decreto 9/2014 por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

I

El trasplante de células y tejidos humanos ha experimentado un incremento considerable en los últimos años. En el ámbito de la Unión Europea y con el fin de regular la creciente utilización clínica de dichos elementos se ha aprobado la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos; la Directiva 2006/17/CE de la Comisión, de 8 de febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos; y la Directiva 2006/86/CE de la Comisión, de 24 de octubre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

El Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, vino a transponer la normativa comunitaria al ordenamiento jurídico interno de España. Sin embargo, el Tribunal Supremo ha anulado, por insuficiencia de rango, el mencionado real decreto mediante su reciente sentencia de 30 de mayo de 2014.

La decisión del Alto Tribunal deja sin regulación jurídica, en materia de donación y trasplante de células y tejidos humanos, aspectos relativos a la calidad y seguridad de la donación tan importantes como la voluntariedad, el anonimato entre donante y receptor, el altruismo y la solidaridad que caracterizan el modelo de trasplantes del Sistema Nacional de Salud; los sistemas de control de los procesos que se suceden desde la obtención de las células y tejidos hasta su implantación; las condiciones que deben reunir los centros y unidades de obtención y aplicación así como los establecimientos de tejidos; los sistemas y canales de información sobre donación de células y tejidos; los objetivos y criterios de acceso, basados en la evaluación objetiva de las necesidades médicas, a las células y tejidos; la participación del sector público y de las organizaciones sin ánimo de lucro en la prestación de los servicios de utilización de células y tejidos humanos.

La ausencia de regulación en tales ámbitos daría lugar a la supresión de las exigencias vigentes aplicables a la donación de tejidos y células -con frecuencia provenientes no solo de países miembros de la Unión Europea sino también de terceros países- y, por tanto, a la eliminación de medidas, con el consiguiente riesgo para la salud pública, destinadas a evitar la transmisión de enfermedades del donante al receptor en los implantes de tejidos, algunos de ellos con notable importancia cuantitativa y cualitativa de utilización como el de médula ósea, sangre de cordón umbilical, tejido óseo o córneas.

En concreto, esta falta de regulación conllevaría, en primer lugar, una ausencia de garantías de calidad y seguridad en las donaciones y trasplantes de tejidos por inexistencia de condiciones y requisitos para intervenir en dicho ámbito. La inexistencia

de exigencias imprescindibles, en cuanto a determinaciones en los donantes o a procesamiento de los tejidos, generaría, por ejemplo, un elevado riesgo de transmisión de enfermedades o de fracaso de un trasplante.

En segundo lugar, también se produciría una ausencia de controles públicos necesarios en lo relativo al ámbito de la donación de células y tejidos y, señaladamente, en el de donación de médula ósea.

Y en esta misma línea de inexistencia de requisitos y controles públicos necesarios resulta especialmente preocupante la ausencia de control sobre importaciones y exportaciones de tejidos. La norma declarada nula exigía autorización administrativa previa para la importación o exportación de tejidos procedentes de, o con destino a, terceros países. En esta situación podrían enviarse, sin ningún control, tejidos de donantes españoles a cualquier país del mundo, o podrían entrar en España tejidos de donantes procedentes de países sin los criterios mínimos de calidad con el riesgo de transmisión de enfermedades a los receptores.

II

Este real decreto-ley responde a la evidente necesidad de regular con la requerida urgencia el marco jurídico indispensable para la materialización inmediata de la utilización de células y tejidos humanos, así como de los productos elaborados derivados de ellos, cuando están destinados a ser aplicados al ser humano, en los mismos términos que ya consagraba el real decreto ahora anulado.

Con el fin de mantener tanto las garantías de control de la importación y exportación de tejidos provenientes y destinados a terceros países, como las de establecimiento y funcionamiento de entidades españolas y extranjeras en este ámbito y las de seguridad jurídica de pacientes y profesionales en relación con este tipo de trasplantes, resulta imprescindible una actuación normativa con carácter inmediato. Se trata de garantizar la regulación de numerosos aspectos y actividades relacionados con la aplicación terapéutica de células y tejidos humanos a efectos de soslayar el riesgo que la actual situación conlleva para la salud pública, lo cual no admite dilatar en el tiempo la regulación de la materia.

Al mismo tiempo, con esta norma se da cumplimiento al rango normativo exigido por el artículo 43.2 de la Constitución Española que consagra como principio rector de la política social y económica la obligación de los poderes públicos de organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de prestaciones sanitarias, estableciendo los «deberes y derechos de todos» al respecto.

El Tribunal Constitucional ha señalado, en sentencias como la 182/1997, de 28 de octubre, y la 245/2004, de 16 de diciembre, que el hecho de que una materia esté sujeta al principio de reserva de ley no permite concluir que la misma se encuentre excluida del ámbito de regulación del real decreto-ley, el cual puede penetrar en dicha materia siempre que se den los requisitos constitucionales de presupuesto habilitante y no «afecte», en el sentido constitucional del término, a las materias excluidas en el artículo 86 de la Constitución Española, aspecto que necesariamente se relaja al encontramos en presencia de un principio rector de la política social y económica del Capítulo III del Título I de la Constitución.

Por todo ello, el Gobierno considera que concurren los presupuestos necesarios de extraordinaria y urgente necesidad establecidos en el artículo 86 de la Constitución Española que le habilitan para aprobar estas medidas mediante el mecanismo de un real decreto-ley.

III

Este real decreto-ley consta de treinta y ocho artículos distribuidos en seis capítulos, una disposición transitoria, una disposición derogatoria, cuatro disposiciones finales y ocho anexos.

El capítulo I contiene las disposiciones generales relativas al objeto y ámbito de aplicación de la norma; a las definiciones; a los principios de gratuidad y carácter no lucrativo; a la promoción y publicidad; a la educación y a la formación; y a la confidencialidad. El presente real decreto-ley resulta de aplicación a todos los tejidos y células humanas, incluyendo las células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, cordón umbilical o médula ósea; las células reproductoras, excepto en los aspectos regulados en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida; las células y tejidos fetales, y las células troncales adultas y embrionarias cuando su finalidad sea el uso terapéutico o la aplicación clínica. Se excluyen de su ámbito de aplicación, la sangre y los productos sanguíneos, a excepción de las células progenitoras hematopoyéticas y los órganos humanos. También quedan excluidos de dicho ámbito los procedimientos de investigación con células y tejidos que no incluyan una aplicación en el cuerpo humano. Esta norma prevé, además, la posibilidad de que existan establecimientos entre cuyas actividades figure la preservación de células y/o tejidos para un eventual uso autólogo, estableciendo las condiciones que tales establecimientos deben cumplir.

El capítulo II contiene disposiciones sobre donación y obtención de células y tejidos humanos, diferenciando la regulación en función de si provienen de donantes vivos o de donantes fallecidos; sobre la autorización de actividades en los centros y unidades de obtención de células y tejidos; sobre la selección y evaluación del donante; sobre el procedimiento de obtención de células y tejidos; sobre el empaquetado, etiquetado y transporte de células y tejidos hasta el establecimiento de tejidos; y sobre el sistema de recogida y custodia de la información.

El capítulo III regula el procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos y, en concreto, la autorización de actividades, las condiciones generales de funcionamiento y el responsable técnico y personal adscrito de los establecimientos de tejidos; la gestión de la calidad; la recepción, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, documentación, acondicionamiento, distribución, importación y exportación de las células y tejidos; las relaciones entre los establecimientos de tejidos y terceros; y el sistema de recogida y custodia de la información.

El capítulo IV regula la aplicación de células y tejidos y, en ese marco, la autorización de la aplicación de células y tejidos en centros o unidades de aplicación; el acceso a las células y tejidos y condiciones generales de aplicación; el sistema de recogida y custodia de la información y la investigación clínica.

El capítulo V regula los sistemas de información, seguimiento y biovigilancia y, en ese ámbito, los registros de centros y unidades de obtención y aplicación de tejidos humanos y de establecimientos de tejidos y de donantes de progenitores hematopoyéticos; el sistema de información general; la trazabilidad y los sistemas de codificación y de biovigilancia.

El capítulo VI regula la inspección, evaluación y acreditación de excelencia de centros y servicios, así como las infracciones y sanciones.

La disposición transitoria única regula la aplicación de esta norma, con carácter retroactivo, a las situaciones jurídicas nacidas y a los procedimientos iniciados con anterioridad a la entrada en vigor del real decreto-ley, salvo en lo que se refiere a las disposiciones sancionadoras no favorables o restrictivas de derechos individuales. La disposición derogatoria única dispone la derogación normativa correspondiente. Las disposiciones finales regulan el título competencial; la incorporación del Derecho de la Unión Europea; la facultad de desarrollo y modificación; y la entrada en vigor de la norma.

Finalmente, los ocho anexos regulan, respectivamente, los requisitos y condiciones mínimas para las autorizaciones de establecimientos de tejidos y centros o unidades de

obtención y aplicación de células y tejidos; los requerimientos clínicos para la evaluación de los donantes de células y tejidos; los tests de laboratorio requeridos en la evaluación de los donantes, excepto los donantes de células reproductoras; la selección y evaluación del donante de células reproductoras; los procedimientos de donación, extracción de células y tejidos y su recepción en el establecimiento de tejidos; la información mínima exigida en el sistema de trazabilidad de origen a destino de las células y tejidos humanos obtenidos para su aplicación en humanos; el sistema de codificación de células y tejidos; y el sistema de biovigilancia.

Este real decreto-ley, en cuanto determina aspectos esenciales para la protección de la salud y de la seguridad de las personas, tanto de los donantes como de los posibles receptores, tiene la condición de normativa básica, al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución, que atribuye al Estado la competencia sobre bases y coordinación general de la sanidad, y de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Se exceptúan de lo anterior el artículo 23, que se dicta al amparo de la competencia exclusiva del Estado en materia de sanidad exterior y el artículo 29, que se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.15.^a, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

En virtud de todo ello, haciendo uso de la autorización contenida en el artículo 86 de la Constitución Española, a propuesta de la Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, previa deliberación del Consejo de Ministros, en su reunión del día 4 de julio de 2014,

DISPONGO:

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación.

1. Este real decreto-ley regula las actividades relacionadas con la utilización de células y tejidos humanos y los productos elaborados derivados de ellos, cuando están destinados a ser aplicados en el ser humano. Las actividades reguladas incluyen su donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento, distribución, aplicación e investigación clínica.

2. En el caso de que la elaboración, transformación, procesamiento, aplicación e investigación clínica de los productos derivados de las células y tejidos estén regulados por normas específicas, este real decreto-ley sólo se aplicará a su donación, obtención y evaluación.

3. Quedan excluidos del ámbito de este real decreto-ley:

a) Las células y tejidos utilizados como injertos autólogos dentro del mismo proceso quirúrgico.

b) La sangre, los componentes y los derivados sanguíneos tal y como se definen en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.

c) Los órganos o partes de órganos, si su fin es el de ser utilizados en el cuerpo humano con la misma función que el órgano completo.

4. Este real decreto-ley se aplicará a las células reproductoras en todo lo no previsto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y en su normativa de desarrollo.

Artículo 2. Definiciones.

1. A efectos de este real decreto-ley se entenderá por:

a) Almacenamiento: mantenimiento de las células o tejidos bajo condiciones controladas y apropiadas hasta su distribución.

b) Aplicación: cualquier actividad que implique el uso de células o tejidos en un receptor humano y/o en aplicaciones extracorporales (se engloban las actividades de implantar, infundir, injertar, aplicar o trasplantar).

c) Células: las células individuales de origen humano o los grupos celulares de origen humano cuando no estén unidos por ninguna forma de tejido conectivo.

d) Células reproductoras: aquellas células o tejidos que puedan ser utilizados para la reproducción humana asistida.

e) Centro o unidad de obtención: establecimiento sanitario, unidad hospitalaria o cualquier otra institución que lleve a cabo actividades de obtención y extracción de tejidos o células, o que puede posibilitar la recogida y utilización de residuos quirúrgicos con las finalidades que establece esta norma, y que no precise ser autorizado como establecimiento de tejidos.

f) Centro o unidad de implante o aplicación en humanos: establecimiento sanitario, unidad hospitalaria o cualquier otra institución que lleve a cabo actividades de aplicación de células o tejidos humanos en humanos.

g) Cuarentena: periodo en el que los tejidos o las células extraídas se mantienen aislados físicamente o por otros métodos efectivos, mientras se espera una decisión sobre su aceptación o rechazo para el uso en humanos.

h) Crítico: hecho, acción o evento que potencialmente puede tener efecto sobre la calidad y la seguridad de las células y tejidos.

i) Distribución: transporte y entrega de tejidos o células destinados a ser aplicados en el ser humano.

j) Donación: el hecho de donar tejidos o células humanos destinados a ser aplicados en el ser humano.

k) Donación dentro de la pareja: la cesión de células reproductoras de un hombre a una mujer de una misma pareja que declaran mantener una relación física íntima.

l) Donante: toda fuente humana, viva o muerta, de células y/o tejidos humanos.

m) Efecto adverso grave: cualquier hecho desfavorable vinculado a la obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos que pueda conducir a la transmisión de una enfermedad, a la muerte del paciente, o a estados que hagan peligrar su vida, a minusvalías o incapacidades o que puedan dar lugar a hospitalización o enfermedad o la pueda prolongar.

n) Establecimiento de tejidos: banco de tejidos, unidad de un hospital o cualquier otro centro donde se lleven a cabo actividades de procesamiento, preservación, almacenamiento o distribución de células y tejidos humanos después de su obtención y hasta su utilización o aplicación en humanos. El establecimiento de tejidos también puede estar encargado de la obtención y evaluación de tejidos y células.

ñ) Investigación clínica: investigación desarrollada mediante protocolos que incluyen los procedimientos de obtención y aplicación de células y tejidos humanos en humanos,

cuando la eficacia o seguridad de los procedimientos o de las células o tejidos no están suficientemente comprobadas o cuando la indicación terapéutica no está suficientemente consolidada, y cuya finalidad es la comprobación de alguno de estos puntos.

o) Obtención: proceso por el que se puede disponer de células y/o tejidos humanos con la finalidad a que se refiere este real decreto-ley.

p) Órgano: una parte diferenciada y vital del cuerpo humano formada por diferentes tejidos, que mantiene su estructura, vascularización y capacidad para desarrollar funciones fisiológicas con un nivel de autonomía importante.

q) Preservación: utilización de agentes químicos, alteración de las condiciones medioambientales o aplicación de otros medios durante el procesamiento de los tejidos o células, a fin de impedir o retrasar el deterioro biológico o físico de los mismos.

r) Procedimientos operativos estandarizados (POE): instrucciones de trabajo documentadas y autorizadas que describen cómo llevar a cabo actividades o realizar test que habitualmente no se describen en los planes de trabajo o las normas de buenas prácticas.

s) Procesamiento: operación u operaciones que implican la preparación, manipulación, preservación y acondicionamiento de los tejidos y las células destinados a su aplicación en el ser humano.

t) Reacción adversa grave: respuesta inesperada del donante o del receptor, incluida una enfermedad transmisible, asociada a la obtención o aplicación en el ser humano de tejidos y células, que resulte mortal, potencialmente mortal, discapacitante, que produzca invalidez o incapacidad, o que dé lugar a hospitalización o enfermedad o que las prolongue.

u) Sistema de calidad: comprende la estructura orgánica, la definición de responsabilidades, los procedimientos, procesos y recursos, que se destinan a desarrollar la gestión de la calidad. Incluye cualquier actividad que contribuya a la calidad total de forma directa o indirecta.

v) Sistema de gestión de calidad: actividades coordinadas destinadas a la dirección y control de una organización en relación con la calidad.

w) Tejido: toda parte constituyente del cuerpo humano formada por células unidas por algún tipo de tejido conectivo.

x) Trazabilidad: capacidad para ubicar, localizar e identificar las células y/o tejidos en cualquier paso del proceso desde la donación, la obtención, el procesamiento, la evaluación, el almacenamiento y la distribución hasta llegar al receptor o hasta ser desestimados y/o destruidos, lo que lleva consigo la capacidad de identificar al donante, el establecimiento de tejidos y la instalación que recibe, procesa o almacena los tejidos o células, así como la capacidad de identificar al receptor o receptores en los que se apliquen los tejidos o células. La trazabilidad cubre, asimismo, la capacidad de localizar e identificar cualquier dato relevante de los productos y materiales que van a estar en contacto directo con las células y/o tejidos y que puedan afectar a la calidad y seguridad de los mismos.

2. Asimismo, se entenderá por:

a) Uso alogénico: proceso mediante el cual las células o tejidos son extraídos de una persona y aplicados a otra.

b) Uso autólogo: proceso mediante el cual las células o los tejidos son extraídos y aplicados a la misma persona.

c) Uso autólogo eventual: las células y/o tejidos son obtenidos con la finalidad de ser preservados para su aplicación hipotética futura en la misma persona, sin que exista una indicación médica establecida en el momento de la obtención e inicio de la preservación.

d) Uso directo: cualquier procedimiento en el que las células son obtenidas y usadas sin mediar ningún tipo de procesamiento o almacenamiento.

e) Validación: evidencia documental que prueba, con un elevado nivel de garantía, que un determinado proceso, equipo o parte de un equipo o condición ambiental acaba produciendo, de forma consistente y reproducible, un determinado producto que cumple las especificaciones, cualidades y atributos que se habían predeterminado. Un proceso es validado con vistas a probar su efectividad para un uso determinado.

Artículo 3. Gratuidad y carácter no lucrativo.

1. La donación de células y tejidos será, en todo caso, voluntaria y altruista, no pudiéndose percibir contraprestación económica o remuneración alguna ni por el donante ni por cualquier otra persona física ni jurídica.

2. Los procedimientos médicos relacionados con la extracción no serán, en ningún caso, gravosos para el donante vivo, ni para la familia en el caso del donante fallecido, debiendo garantizarse al donante vivo la asistencia precisa para su restablecimiento.

3. Los donantes vivos de células o tejidos podrán recibir una compensación de la institución responsable de la extracción, limitada, estrictamente, a cubrir los gastos e inconvenientes derivados de su obtención en concepto de dietas, restitución de ingresos económicos perdidos o similares.

4. No se exigirá al receptor contraprestación alguna por las células y/o tejidos utilizados.

5. Las actividades de los establecimientos de tejidos no tendrán carácter lucrativo, y exclusivamente podrán repercutirse los costes efectivos de los servicios prestados por el desarrollo de las actividades autorizadas.

Artículo 4. Promoción y publicidad.

1. La promoción y publicidad de la donación u obtención de tejidos y células humanos se realizará siempre de forma general, sin buscar un beneficio para personas concretas, y señalándose su carácter voluntario, altruista y desinteresado.

Las entidades que pretendan desarrollar cualquier actividad de promoción y publicidad en apoyo de la donación de células y tejidos humanos deberán solicitar la autorización previa de las Administraciones sanitarias competentes. A tales efectos, se entenderá por administración sanitaria competente la correspondiente a la comunidad autónoma donde se pretenda desarrollar la actividad, y la Organización Nacional de Trasplantes cuando las actividades pretendidas superen dicho ámbito. En todo caso, el procedimiento para resolver sobre la autorización o denegación del desarrollo de dichas actividades se regirá por lo establecido en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

2. La promoción y publicidad de los centros y servicios a que se refiere este real decreto-ley se realizarán así mismo con carácter general y estarán sometidas a la inspección y control de las administraciones sanitarias competentes, conforme establece el artículo 30.1 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

3. La existencia y/o persistencia de publicidad y promoción falsa, engañosa o tendenciosa será incompatible con la autorización de actividades de obtención, preservación, procesamiento, distribución o aplicación de células y tejidos en España por parte del centro, institución, unidad o establecimiento de tejidos que haya emitido

dicha publicidad o tenga relaciones contractuales con la institución que haya emitido la publicidad.

En particular, se entenderá que existe publicidad engañosa en el caso de los establecimientos, centros, unidades e instituciones cuya publicidad induzca a error sobre la utilidad real de la obtención, procesamiento y preservación de células y tejidos humanos para usos autólogos eventuales, de acuerdo con los conocimientos y experiencia disponibles.

Artículo 5. Educación y formación.

1. Las autoridades sanitarias promoverán la información y la educación de la población en materia de donación de células y tejidos para su aplicación en humanos, tanto de los beneficios que suponen para las personas que los necesitan como de las condiciones, requisitos y garantías que este procedimiento supone.

2. Asimismo, promoverán la formación continuada de los profesionales sanitarios en esta materia.

Artículo 6. Confidencialidad.

1. Se garantizará a los donantes la confidencialidad de todos los datos relacionados con su salud y facilitados al personal autorizado, así como de los resultados y la trazabilidad de sus donaciones, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

2. Los establecimientos de tejidos deberán adoptar, en el tratamiento de los datos relacionados con los donantes, las medidas de seguridad de nivel alto previstas en el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, aprobado por el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

3. Los datos de carácter personal tendrán carácter confidencial y estarán exclusivamente a disposición de los interesados, conforme a lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y, en su caso, de la autoridad judicial para el ejercicio de las funciones que tiene encomendadas. Su utilización se limitará a fines asistenciales o de interés para la salud pública y será recogida y custodiada conforme a lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

4. El deber de confidencialidad no impedirá la adopción de medidas preventivas cuando se sospeche la existencia de riesgos para la salud individual o colectiva en los términos previstos en los artículos 25 y 26 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, o, en su caso, conforme a lo que establece la Ley Orgánica 3/1986, de 14 de abril, de Medidas Especiales en Materia de Salud Pública, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

5. No podrán facilitarse ni divulgarse informaciones que permitan la identificación de donantes y receptores de células y tejidos humanos, ni podrán facilitarse a los donantes o sus familiares los datos identificadores de los receptores o viceversa.

CAPÍTULO II

Donación y obtención de células y tejidos humanos

Artículo 7. Donación y obtención de células y tejidos en donantes vivos.

1. La obtención de células y tejidos de una persona viva para su ulterior aplicación alogénica en seres humanos podrá realizarse si el donante es mayor de edad, cuenta con plena capacidad de obrar y estado de salud adecuado y ha prestado por escrito su consentimiento informado.

La información que recibirá el donante del médico que haya de realizar la extracción o sea responsable de esta, debe cubrir el objetivo y la naturaleza de la obtención de las células y tejidos; sus consecuencias y riesgos; las pruebas analíticas que se han de realizar; el registro y protección de los datos; y los fines terapéuticos. Asimismo se informará de las medidas de protección aplicables al donante y de los beneficios que con el uso del tejido o grupo celular extraído se espera que haya de conseguir el receptor.

El consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento antes de la obtención de la célula y/o el tejido, excepto en los casos de obtención de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica o de médula ósea, en que la revocación sólo podrá producirse antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento en el receptor.

No podrán obtenerse células y tejidos de personas menores de edad o de personas que por deficiencias psíquicas, enfermedad mental, incapacitación legal o cualquier otra causa, no puedan otorgar su consentimiento, salvo cuando se trate de residuos quirúrgicos o de progenitores hematopoyéticos u otros tejidos o grupos celulares reproducibles cuya indicación terapéutica sea o pueda ser vital para el receptor. En estos casos, el consentimiento será otorgado por quien ostente la representación legal.

2. La obtención de células y tejidos de una persona viva para su procesamiento y posterior uso autólogo o para su uso autólogo eventual se realizará según lo dispuesto en los párrafos primero a tercero del apartado anterior.

En el supuesto de uso autólogo eventual, el contenido de la información facilitada con anterioridad a la obtención deberá incluir, además de lo previsto en el apartado anterior, la indicación de que las células y tejidos así obtenidos estarán a disposición para su uso alogénico en otros pacientes en el caso de existir indicación terapéutica; la información actual, veraz y completa sobre el estado de los conocimientos científicos respecto de los usos terapéuticos o de investigación; las condiciones de procesamiento y almacenamiento en los establecimientos autorizados; y cualquier otra cuestión relacionada con la utilidad terapéutica de la obtención de células y tejidos sin indicación médica establecida en el momento de la obtención e inicio de la preservación.

En el caso de personas menores de edad o de personas que por deficiencias psíquicas, enfermedad mental, incapacitación legal o cualquier otra causa, no puedan otorgar su consentimiento, este será prestado por su representante legal.

3. En todo lo no dispuesto en este artículo, la obtención de células y tejidos de un donante vivo se regirá por lo dispuesto en el capítulo IV de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Artículo 8. Donación y obtención de tejidos y células en donantes fallecidos.

1. La obtención de tejidos y células de personas fallecidas podrá realizarse en el caso de que no hubieran dejado constancia expresa de su oposición, según lo dispuesto en el artículo 11 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

En el caso de que se trate de menores o personas incapaces de consentir, la oposición a la donación podrá hacerse constar por quienes hubieran ostentado en vida de aquellos su representación legal.

2. La obtención de material reproductor de personas fallecidas con finalidad reproductiva se regirá por lo dispuesto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

3. Se deberá facilitar a los familiares y allegados información sobre la necesidad, naturaleza y circunstancias de la obtención, especificando qué procedimientos de

restauración y conservación del cadáver y prácticas de sanidad mortuoria se llevarán a cabo.

4. La obtención de células y tejidos se realizará tras la correspondiente certificación de la muerte y la práctica de las diligencias policiales y judiciales si las hubiera.

Artículo 9. Autorización de actividades en los centros y unidades de obtención de células y tejidos.

1. La obtención de tejidos y células podrá realizarse sólo en aquellos centros o unidades sanitarias que estén debidamente autorizados por la autoridad sanitaria competente, según lo dispuesto en el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios, y siempre que se cumpla con los requisitos y condiciones mínimas recogidos en el anexo I.1 de este real decreto-ley.

Sin perjuicio de la normativa específica al respecto en cada comunidad autónoma, la solicitud de autorización deberá contener:

a) El nombre del responsable o los responsables del proceso de evaluación del donante y de extracción.

b) Una memoria detallada con la descripción de los medios de que dispone y su adecuación a lo especificado en las condiciones y requisitos mínimos establecidos en esta norma.

2. Estos centros y unidades sanitarias deberán contar con una autorización específica para la obtención de cada tipo de tejido o grupo celular, cuya validez se extenderá por un periodo de tiempo determinado no inferior a dos años ni superior a cuatro, al término del cual se podrá proceder a su renovación, previa constatación de que persisten las condiciones y requisitos que dieron lugar a su concesión. En ningún caso se entenderá prorrogada de forma automática.

Cualquier modificación sustancial en las condiciones o requisitos que motivaron la concesión de la autorización deberá ser notificada a la autoridad sanitaria competente, y podrá dar lugar a su revisión o incluso a la revocación de la autorización si las modificaciones suponen una alteración sustancial de las circunstancias que justificaron la concesión.

3. En aquellos casos en los que sea factible y necesaria la obtención del tejido o grupo celular fuera del ámbito hospitalario o sanitario o en un centro sanitario no autorizado para la obtención de tejidos y/o células, dicha obtención deberá ser efectuada por profesionales integrados en un equipo de obtención de un centro debidamente autorizado para tal actividad y en las condiciones que marque dicho centro. En estos supuestos los equipos de obtención de células y tejidos deberán estar en posesión de la debida autorización para esta práctica específica. En todo caso se recogerán los antecedentes clínicos y las muestras necesarias para garantizar que se realicen los estudios y pruebas pertinentes y especificadas en el artículo siguiente.

Artículo 10. Selección y evaluación del donante.

1. La obtención de tejidos se llevará a cabo de forma que se garantice que la evaluación y selección de los donantes se realiza de acuerdo con los requisitos especificados en los anexos II, III, IV y V de este real decreto-ley, y por personal con la formación y experiencia adecuadas. La persona responsable del procedimiento de selección y evaluación elaborará y firmará el correspondiente informe en el que se recoja el cumplimiento de esos requisitos.

2. La aplicación de criterios de selección y evaluación estará basada en la aplicación de un análisis de la valoración de los riesgos en relación con el uso específico de cada tejido o grupo celular.

3. Los resultados de los procedimientos de selección y evaluación del donante quedarán debidamente documentados y, en su caso, se comunicarán en los términos de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

4. En el caso de donaciones de múltiples tejidos o de tejidos con finalidad de ser trasplantados de forma no diferida, la unidad responsable del proceso de obtención del centro autorizado se responsabilizará de la custodia y archivo de todos los datos derivados del proceso de selección y evaluación de donantes, así como de la existencia y mantenimiento de la seroteca.

5. En el caso de que las células o tejidos obtenidos vayan a ser enviados a otro establecimiento de tejidos para su procesamiento, este podrá encargarse de completar la evaluación y selección de las células o tejidos, será responsable de determinar su viabilidad final y, además, tendrá acceso a los datos relativos a la evaluación de los donantes y garantizará la custodia de la información sobre la evaluación adicional. De la misma manera, deberá guardar muestras de suero en el caso de haber realizado test adicionales a los procesados en el centro de obtención.

6. En el caso de donaciones para usos específicos diferentes de los trasplantes clínicos, el responsable del procedimiento de obtención se responsabilizará también de las cuestiones relativas a la recogida y archivo de datos y muestras de los donantes.

Artículo 11. Procedimiento de obtención.

1. La obtención de las células y de los tejidos deberá realizarse mediante procedimientos operativos estandarizados debidamente documentados y validados que sean adecuados para el tejido o grupo celular a extraer, que en el caso de donantes vivos garanticen su salud y seguridad y respeten su intimidad, y que se ajusten a lo dispuesto en el anexo V.

2. El procedimiento de obtención deberá ser el adecuado para proteger debidamente aquellas propiedades de las células o tejidos que son necesarias para su uso clínico, a la vez que se minimizan los riesgos de contaminación microbiológica.

3. En el caso de que los tejidos y/o células vayan a ser enviados a un establecimiento de tejidos para su procesamiento, el procedimiento de obtención, empaquetado, etiquetado, mantenimiento y transporte hasta dicho centro deberá constar en un documento acordado entre la unidad de obtención y el establecimiento de tejidos.

Artículo 12. Empaquetado, etiquetado y transporte hasta el establecimiento de tejidos.

1. El empaquetado, mantenimiento, etiquetado y transporte de los tejidos y células hasta el establecimiento de tejidos deberán realizarse mediante procedimientos operativos estandarizados debidamente documentados y validados, y se ajustarán a lo dispuesto en el anexo V.

2. El empaquetado y transporte de los tejidos y células debe realizarse de modo que se minimicen los riesgos de contaminación y se prevenga el deterioro de las propiedades biológicas necesarias para su posible uso clínico.

Artículo 13. Sistema de recogida y custodia de la información.

1. Los centros y unidades autorizados para la obtención de células y tejidos deberán disponer de un sistema de recogida y custodia de la información de sus actividades que

permita el cumplimiento de las previsiones sobre codificación y trazabilidad de este real decreto-ley.

2. Los centros y unidades autorizados para la obtención de células y/o tejidos deberán facilitar los datos relativos a su actividad que les sean requeridos por las autoridades sanitarias competentes de su comunidad autónoma, que los remitirá a la Organización Nacional de Trasplantes según lo previsto en el capítulo V de este real decreto-ley.

CAPÍTULO III

Procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos

Artículo 14. Autorización de actividades en los establecimientos de tejidos.

1. Las actividades relacionadas con el procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos podrán realizarse sólo en aquellos centros o unidades sanitarias debidamente autorizados por la autoridad sanitaria competente, siguiendo las bases generales de autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios que establece el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, y siempre que se cumpla con los requisitos y condiciones mínimas recogidos en el anexo I.2 de este real decreto-ley.

Sin perjuicio de la normativa específica al respecto en cada comunidad autónoma, la solicitud de autorización deberá acompañarse de una memoria en la que se recoja el cumplimiento de los requisitos exigidos en este real decreto-ley.

2. Estos centros y unidades sanitarias deberán contar con una autorización específica para el desarrollo de cada uno de los procesos y actividades del apartado anterior por cada tipo de tejido o grupo celular, según los requisitos recogidos en el anexo I.3. La validez de las autorizaciones se extenderá por un periodo de tiempo determinado no inferior a dos años ni superior a cuatro, al término del cual se podrá proceder a su renovación, previa constatación de que persisten las condiciones y requisitos que dieron lugar a su concesión. En ningún caso se entenderá prorrogada de forma automática.

Cualquier modificación sustancial en las condiciones o requisitos que motivaron la concesión de la autorización deberá ser notificada a la autoridad sanitaria competente, y podrá dar lugar a su revisión o incluso a la revocación de la autorización si las modificaciones suponen una alteración sustancial de las circunstancias que justificaron la concesión.

3. Las solicitudes de autorización de actividades deberán recoger las actuaciones que el establecimiento de tejidos emprenderá en el supuesto de cese de la actividad para la que se solicita la autorización, incluyendo las coberturas de las responsabilidades adquiridas y el envío a otro establecimiento de tejidos debidamente autorizado de las muestras de células y tejidos almacenados, de los sueros y de la información necesaria para asegurar su trazabilidad.

Artículo 15. Condiciones generales de funcionamiento de los establecimientos de tejidos.

1. Las actividades de procesamiento realizadas en los establecimientos de tejidos tendrán por objeto la preparación, preservación y almacenamiento de las células y tejidos para su uso clínico, tanto autólogo como alogénico, bien en procedimientos terapéuticos con indicaciones médicas establecidas o en procedimientos de aplicación en humanos en casos de utilidad y eficacia debidamente contrastada, o bien en procedimientos de investigación clínica debidamente documentados.

2. Los establecimientos de tejidos procesarán, preservarán y almacenarán las células y tejidos de forma que se garantice su máximo aprovechamiento. Asimismo y según el principio de distribución equitativa, garantizarán el acceso a las células y tejidos en los casos de disponibilidad insuficiente y por razones médicas de idoneidad de los receptores.

3. Según lo previsto en el artículo 3.5, las autoridades competentes de las comunidades autónomas establecerán el régimen de compensación y cargo de los costes que podrá aplicarse a los tejidos y grupos celulares distribuidos para poder cubrir los gastos derivados de su actividad. Estos cargos sólo se podrán aplicar al centro o unidad de aplicación una vez finalizada la actividad de procesamiento o preservación y distribuido el tejido o grupo celular.

4. Los establecimientos de tejidos que preserven células y tejidos para usos autólogos eventuales vienen obligados además a suscribir un seguro que cubra los costes de procesamiento, preservación y almacenamiento para el supuesto de que se produzca la cesión o el envío de esas células y tejidos a otro establecimiento, centro o unidad sanitaria para usos alogénicos en procedimientos terapéuticos con indicaciones médicas establecidas en receptores adecuados. El seguro cubrirá también la cesión en los casos de cese de la actividad del establecimiento.

Artículo 16. Gestión de calidad.

1. Los establecimientos de tejidos deberán desarrollar y mantener actualizado un sistema de calidad y de gestión de calidad integrado en las directrices y estrategias del establecimiento de tejidos y que incluya como mínimo la siguiente documentación:

a) Manuales de procedimientos operativos de las actividades autorizadas y de los procesos críticos.

b) Manuales de formación y referencia.

c) Formularios de transmisión de la información.

d) Datos relativos al origen y el destino de los grupos celulares o tejidos.

e) Información sobre la trazabilidad de las células o tejidos.

f) Sistema de detección y comunicación de efectos y reacciones adversos.

2. La documentación referida deberá estar disponible para las inspecciones de la autoridad sanitaria competente.

Artículo 17. Responsable técnico y personal adscrito.

1. Cada establecimiento de tejidos designará a un responsable técnico que deberá reunir las siguientes condiciones:

a) Poseer un título universitario superior en el ámbito de la Medicina o las ciencias biomédicas, expedido tras cursar estudios universitarios completos reconocidos y homologados en España como equivalente a título universitario superior.

b) Tener una experiencia práctica demostrada no inferior a tres años en el ámbito de actuación de que se trate.

2. Entre las funciones y responsabilidades del responsable técnico se incluyen las siguientes:

a) Velar por que en el ámbito del establecimiento de tejidos del que es responsable, los tejidos y células destinados a ser aplicados en humanos se procesen, almacenen y distribuyan de conformidad con lo establecido en este real decreto-ley y en la normativa que resulte de aplicación.

b) Facilitar información a las autoridades competentes sobre las condiciones, requisitos y régimen de funcionamiento exigidos a los establecimientos de tejidos por este real decreto-ley.

c) Aplicar en el establecimiento de tejidos todas las condiciones y requisitos e implantar el régimen de funcionamiento regulados en este real decreto-ley.

3. Los establecimientos de tejidos notificarán a la autoridad competente el nombre y las cualificaciones del responsable técnico. Cuando sea sustituido de forma permanente o transitoria, esta sustitución será comunicada inmediatamente a la autoridad competente. En dicha comunicación deberá incluirse el nombre y cualificación del sustituto y la fecha exacta del periodo de sustitución o de su inicio cuando esta sea indefinida.

4. El personal del establecimiento de tejidos implicado en las actividades relacionadas con el procesamiento, preservación, almacenamiento o distribución de células y tejidos deberá tener la cualificación necesaria para efectuar las tareas que le son encomendadas y recibir la formación pertinente.

Artículo 18. Recepción de células y tejidos.

1. El establecimiento de tejidos deberá disponer de un procedimiento documentado de recepción que permita verificar que los tejidos y células extraídos en los centros o unidades de obtención cumplen con las exigencias de este real decreto-ley.

2. Los envíos de tejidos y células que no cumplan estas exigencias deben ser rechazados por el establecimiento de tejidos.

3. La recepción de los tejidos y células debe ajustarse a lo dispuesto en los anexos V.2 y VI.

4. El proceso de recepción debe asegurar que no existe riesgo de contaminación con los tejidos y células ya depositados y que estén en fase de procesamiento, preservación o almacenamiento.

Artículo 19. Procesamiento de células y tejidos.

1. El establecimiento de tejidos incluirá en sus manuales de procedimiento toda actividad de procesamiento de las células y tejidos, y velará porque se lleven a cabo en condiciones controladas. Se verificará que el equipo utilizado, el entorno de trabajo y la concepción, validación y condiciones de control de los procesos se ajusten a los requisitos que se especifican en el anexo I.3.

2. Cualquier modificación de los procesos utilizados en la preparación de los tejidos o células deberá cumplir los mencionados requisitos.

Artículo 20. Almacenamiento de células y tejidos.

1. Cualquier actuación relacionada con el almacenamiento de células y tejidos deberá estar documentada en los manuales de procedimientos. Las condiciones de almacenamiento se ajustarán a lo establecido en el anexo I.3 de forma que se garantice el mantenimiento de la viabilidad, calidad y seguridad de las células y tejidos.

2. Según lo dispuesto en el artículo 14.3, en caso de cese de actividad del establecimiento de tejidos, las células y tejidos preservados o almacenados deberán ser transferidos a otro establecimiento de tejidos debidamente autorizado.

Los establecimientos de tejidos deben garantizar la transferencia en caso de cese de la actividad mediante acuerdos previamente establecidos con otros establecimientos y conocidos por las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas.

3. Todas las informaciones sobre las actividades de almacenamiento serán debidamente recogidas y custodiadas con el fin de que pueda conocerse en todo momento la situación de disponibilidad de las células y tejidos almacenados.

Artículo 21. Etiquetado, documentación y acondicionamiento.

Los procedimientos de etiquetado, documentación y acondicionamiento se ajustarán a lo establecido en el anexo I.3.

Artículo 22. Distribución de células y tejidos.

1. Las condiciones de distribución y transporte de los tejidos y células se ajustarán a lo dispuesto en el anexo I.3.

2. El transporte desde el establecimiento de tejidos hasta el centro de implante o hasta otro establecimiento de tejidos se realizará por los medios más adecuados de transporte terrestre o aéreo y a través de sistemas capaces de mantener la viabilidad y funcionalidad de las células y/o tejidos. Estos sistemas deberán especificarse en procedimientos documentados según el tipo de célula o tejido a trasladar.

Artículo 23. Importación y exportación de células y tejidos.

1. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad autorizará, previo informe de la Organización Nacional de Trasplantes, la importación y exportación de los tejidos y células a los que se refiere este real decreto-ley. La importación, exportación y tránsito de estas células y tejidos sólo se efectuará a través de los recintos aduaneros especificados en el anexo I del Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas.

2. Sólo se autorizará la importación de tejidos y células si concurren las siguientes circunstancias:

a) Que exista un probado beneficio en la utilización de los tejidos y células que se pretenden aplicar.

b) Que la finalidad de los tejidos y/o células sea la de su aplicación en humanos.

c) Que, en el caso de tratarse de células y tejidos que habitualmente se procesan en alguno de los establecimientos de tejidos nacionales, no exista, en ese momento, disponibilidad de dichas células y/o tejidos.

3. Sólo se autorizará la exportación de tejidos y células si concurren las siguientes circunstancias:

a) Que exista disponibilidad suficiente de dichas células y/o tejidos en los establecimientos de tejidos nacionales.

b) Que exista una razón médica que justifique la exportación.

4. Las solicitudes de importación y exportación de células y tejidos se presentarán en la Organización Nacional de Trasplantes por el establecimiento de tejidos, el centro o la unidad implicada, con el conocimiento previo de la unidad de coordinación de trasplantes de la comunidad autónoma que corresponda. La Organización Nacional de Trasplantes dará traslado de las solicitudes a la Subdirección General de Sanidad

Exterior del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad junto con su informe para su tramitación.

5. En las solicitudes de importación y exportación de células y tejidos se especificará la institución de origen y destino, respectivamente, que deben cumplir normas de calidad y de seguridad equivalentes a las reguladas en este real decreto-ley.

6. Con el fin de asegurar el cumplimiento de lo previsto en el apartado anterior, el establecimiento de tejidos expedirá un certificado que acompañará a la solicitud de importación y exportación. En el caso de las importaciones de tejidos y células el certificado deberá contener la siguiente información:

a) Un informe técnico documentado en el que conste que el tejido las células o la forma en que se han procesado, son imprescindibles para el procedimiento terapéutico que se va a aplicar y que, o bien los tejidos y/o células, o bien el método de procesamiento, no están disponibles ni pueden ser proporcionados por los establecimientos nacionales.

b) La documentación relativa a la institución de origen donde consten las garantías éticas y sanitarias que se observan.

c) Una memoria del establecimiento de tejidos de origen donde figuren las evaluaciones y estudios realizados (clínicos, biológicos, microbiológicos y/o inmunológicos), en consonancia con lo establecido en este real decreto-ley respecto de la selección y evaluación del donante.

En el caso de las exportaciones de tejidos y células el certificado deberá contener la siguiente información:

a) Un informe donde conste la suficiente disponibilidad nacional de los tejidos y/o células que se pretenden exportar.

b) La documentación que acredite la no disponibilidad del método de procesamiento a utilizar cuando este sea el motivo de la salida de los tejidos y/o las células.

c) Una memoria técnica donde figuren las razones médicas que justifiquen la salida de los tejidos y/o células cuando éste sea el motivo.

d) La documentación que acredite que se garantiza la protección de los datos.

7. La importación de células o tejidos podrá ser denegada o revocada cuando no procedan de donaciones altruistas realizadas en países terceros que reúnan las debidas garantías.

Artículo 24. Relaciones entre los establecimientos de tejidos y terceros.

1. Los establecimientos de tejidos deberán celebrar contratos por escrito con terceros siempre que estos desarrollen una actividad que influya o pueda influir en la calidad y en la seguridad de los tejidos y/o células procesadas, y en particular cuando:

a) El establecimiento de tejidos confíe a un tercero la responsabilidad de una fase del procesamiento de células y/o tejidos.

b) Un tercero suministre materiales o productos o bien preste servicios que puedan afectar a la calidad y seguridad de las células y/o tejidos.

c) Un establecimiento de tejidos preste un servicio a otro establecimiento para el cual no está autorizado.

d) Un establecimiento de tejidos almacene y distribuya tejidos y/o células procesadas o tratadas por un tercero.

2. El establecimiento de tejidos evaluará la capacidad de los terceros y seleccionará a quienes garanticen el cumplimiento las normas establecidas en este real decreto-ley.

3. Los contratos deberán especificar claramente las responsabilidades de los terceros en relación con los procesos que van a llevar a cabo así como una descripción detallada de dichos procesos.

4. Existirán procedimientos operativos documentados donde se especifiquen la forma de contratar, las relaciones entre las partes contratantes y los protocolos que cada uno debe seguir en relación con la actividad contratada.

5. Los establecimientos de tejidos deberán contar con un registro de los contratos celebrados con terceros cuya información estará disponible para la autoridad competente y la unidad de coordinación de trasplantes de la comunidad autónoma correspondiente.

6. En caso de resolución del contrato, la entidad contratada deberá remitir al establecimiento de tejidos los datos y muestras que pueden afectar a la trazabilidad o a la calidad y seguridad de células y tejidos. Los términos de esta remisión de muestras e información deberán detallarse en el procedimiento de contratación y deberán figurar en el contrato de servicio.

7. Los establecimientos de tejidos enviarán copias de los contratos suscritos con terceros a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente para la autorización de estas actividades de su comunidad autónoma.

8. Cuando la contratación del tercero implique el acceso por parte de éste a datos de carácter personal, el contrato deberá cumplir lo establecido en el artículo 12 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Artículo 25. Sistema de recogida y custodia de la información.

1. Los establecimientos de tejidos dispondrán de un sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades que asegure la trazabilidad de todas las células y tejidos procesados. En el caso de que el sistema tenga formato electrónico, debe asegurarse la existencia de copias de seguridad.

2. Existirá un procedimiento documentado para la recogida y custodia de la información. El establecimiento designará a una persona como responsable del sistema de recogida y custodia de la información de las actividades y comunicará esta designación a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente de la comunidad autónoma en la que esté ubicado.

3. Los establecimientos de tejidos remitirán información trimestral de sus actividades a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente y en todo momento tendrán a disposición de ésta su sistema de recogida y custodia de la información.

CAPÍTULO IV

Aplicación de células y tejidos

Artículo 26. Autorización de la aplicación de células y tejidos en centros o unidades de aplicación.

1. La aplicación de células y tejidos humanos podrá realizarse sólo en aquellos centros o unidades sanitarias debidamente autorizados por la autoridad sanitaria

competente siguiendo las bases generales de autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios que establece el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, y siempre que se cumpla con los requisitos y condiciones mínimas recogidos en el anexo I.4 de este real decreto-ley.

2. Estos centros y unidades sanitarias deberán contar con una autorización específica para cada actividad de aplicación o implante de células y tejidos y para cada tipo de células y tejidos. La autoridad sanitaria competente de cada comunidad autónoma determinará el periodo de vigencia de las autorizaciones, que no deberá ser inferior a dos años ni superior a cuatro, así como los requisitos para su posible renovación.

Cualquier modificación sustancial en las condiciones o requisitos que motivaron la concesión de la autorización deberá ser notificada a la autoridad sanitaria competente, y podrá dar lugar a su revisión o incluso a la revocación de la autorización si las modificaciones suponen una alteración sustancial de las circunstancias que justificaron la concesión.

3. Sin perjuicio de la normativa específica al respecto en cada comunidad autónoma, la solicitud de autorización de la aplicación se acompañará de una memoria con la descripción detallada de los medios de que dispone el centro para realizar la actividad solicitada y su adecuación a lo dispuesto en este real decreto-ley. Así mismo, se harán constar el tipo de tejido o grupo de células para la que se solicita la autorización y el nombre y formación de la persona responsable del equipo de implantación.

4. La autoridad sanitaria competente de las comunidades autónomas notificará en tiempo real a la Organización Nacional de Trasplantes las autorizaciones que se concedan, denieguen y revoquen.

5. Para la aplicación de células y tejidos humanos se requerirá el consentimiento del receptor o de sus representantes legales según lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

Artículo 27. Acceso a las células y tejidos y condiciones generales de aplicación.

1. Las células y tejidos almacenados en los establecimientos de tejidos estarán a disposición de los centros o unidades de aplicación de tejidos y células para usos alogénicos en procedimientos terapéuticos con indicaciones médicas establecidas en receptores adecuados.

En el caso de que el establecimiento de tejidos que ha procesado y almacenado las células y tejidos no disponga de la necesaria infraestructura para una completa tipificación de las células y tejidos que permita establecer compatibilidades e idoneidades cuando sea preciso, deberá enviar una muestra a otro establecimiento debidamente autorizado que sí esté dotado de la infraestructura adecuada y que se constituirá en establecimiento de referencia. En la distribución de células y tejidos se tendrá en cuenta lo previsto en este real decreto-ley.

2. La aplicación autóloga quedará encuadrada en el caso de procedimientos terapéuticos de eficacia demostrada en indicaciones médicas establecidas.

En el caso de que se realicen actividades de procesamiento para usos autólogos eventuales de los que no hay indicación médica establecida actual, las células y tejidos así procesados estarán disponibles para su aplicación alogénica según lo dispuesto en el apartado primero.

3. En el caso de tratarse de un tejido o grupo celular de limitada disponibilidad, se centralizarán los datos de los pacientes a la espera de recibir el implante en la unidad de coordinación de trasplantes de la comunidad autónoma y en la Organización Nacional de Trasplantes.

4. La solicitud del tejido o grupo celular la efectuará el responsable del centro o la unidad de aplicación al responsable del establecimiento de tejidos. Deberá adjuntarse a la solicitud una copia validada de la autorización como centro o unidad de aplicación de dicho tejido o grupo celular. El establecimiento de tejidos no distribuirá el tejido o grupo celular si no se aporta la copia mencionada.

5. En ausencia de establecimientos de procesamiento de tejidos en la propia comunidad autónoma, o en caso de carecer los establecimientos autorizados del tejido solicitado, la petición se dirigirá a la unidad de coordinación de trasplantes de esa comunidad autónoma quien la remitirá a la Organización Nacional de Trasplantes para su búsqueda a nivel nacional o internacional.

Artículo 28. Sistema de recogida y custodia de la información.

1. Los centros y unidades autorizados para la aplicación en humanos de células o tejidos humanos deberán disponer de un sistema de recogida y custodia de información sobre las actividades realizadas en este ámbito, de acceso restringido y confidencial, donde constarán los usos y aplicaciones clínicos realizados con los datos necesarios para la identificación de los receptores, de los tejidos y/o células implantados así como su procedencia, de forma que se permita el adecuado seguimiento en caso necesario, conforme a lo especificado en el capítulo V.

2. Los centros y unidades autorizados para la aplicación de células o tejidos humanos remitirán información trimestral de sus actividades a la unidad de coordinación de trasplantes y a la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente y en todo momento tendrán a disposición de ésta su sistema de recogida y custodia de la información.

3. Los centros de aplicación de células y tejidos deberán informar al establecimiento de tejidos o, en su caso, al centro de obtención que les ha suministrado las células y tejidos, sobre el destino final de la aplicación en humanos de dichas células o tejidos, y en el caso de que finalmente no se produzca la aplicación, la causa que no la hizo posible.

Artículo 29. Investigación clínica.

1. La investigación clínica con células y/o tejidos sólo podrá llevarse a cabo en los centros y unidades de obtención y aplicación y en los establecimientos de tejidos debidamente autorizados para el desarrollo de la actividad investigadora.

2. Los proyectos de investigación clínica serán autorizados por la autoridad competente de la comunidad autónoma correspondiente. Para la concesión de la autorización será preceptivo el informe de los expertos designados a estos efectos por la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. Las solicitudes de autorización para proyectos de investigación clínica con células y/o tejidos deberán incluir, al menos, la siguiente información y documentación:

a) Justificación y descripción detallada del proyecto de investigación clínica.

b) La información sobre procedimientos de investigación clínica o básica relacionados e información sobre los tejidos/grupos celulares que se van a utilizar y del proceso de procesamiento y/o transformación y utilización de los mismos.

c) Designación del centro coordinador y profesional responsable del proyecto que actúa como investigador principal y descripción del equipo o equipos de investigación.

d) Identificación de los centros y unidades participantes, tanto en la fase de extracción como en la de implante.

e) Identificación de los establecimientos de tejidos cuando sean diferentes de los centros de extracción o implante.

f) Las autorizaciones de los responsables de los centros implicados.

g) El informe del comité de ética del centro coordinador del proyecto. En caso de no ser un centro de implante se requerirá el informe de los comités de ética de los centros de implante implicados.

h) El documento de consentimiento informado.

i) La póliza de contratación de los seguros para los pacientes cuando proceda.

j) El Informe de los costes del proyecto y del organismo promotor.

k) El protocolo del sistema de garantía de calidad del proyecto.

4. La autoridad competente de cada comunidad autónoma deberá notificar cada seis meses a la Organización Nacional de Trasplantes aquellos proyectos de investigación clínica que se encuentran autorizados y en ejecución en el ámbito de su comunidad autónoma.

5. Lo previsto en este artículo no será aplicable a los supuestos de investigación clínica en terapia celular, que se regularán según lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En estos casos y con carácter preceptivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios solicitará informe a la Organización Nacional de Trasplantes.

CAPÍTULO V

Sistemas de información, seguimiento y biovigilancia

Artículo 30. Registro de centros y unidades de obtención y aplicación de tejidos humanos y de establecimientos de tejidos.

1. La Organización Nacional de Trasplantes, sin perjuicio de las competencias de registro de las autoridades autonómicas, desarrollará y mantendrá un registro de establecimientos de tejidos y de unidades o centros de obtención y aplicación de células y tejidos humanos autorizados, donde se especificarán para cada uno de ellos las actividades concretas para las cuales están autorizados. Este registro estará accesible al público.

2. Las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas deberán comunicar en tiempo real a la Organización Nacional de Trasplantes la información relativa a los establecimientos de tejidos y centros o unidades de obtención y aplicación de tejidos y células que se autoricen en el ámbito de su competencia, con el fin de incluirla en este registro. Dicha información deberá incluir, al menos, el nombre y ubicación del establecimiento, unidad o centro autorizado, las actividades para las que están autorizados y los periodos de vigencia de dichas autorizaciones.

3. La Organización Nacional de Trasplantes designará un responsable técnico del mantenimiento y custodia del registro.

Artículo 31. Registro de donantes de progenitores hematopoyéticos.

1. La Organización Nacional de Trasplantes, sin perjuicio de las competencias de registro de las autoridades autonómicas, será el órgano competente para desarrollar y mantener el registro de donantes de progenitores hematopoyéticos comprensivo de la información agregada del conjunto del Sistema Nacional de Salud.

2. Las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas deberán comunicar en tiempo real a la Organización Nacional de Trasplantes información relativa a los donantes de progenitores hematopoyéticos incluidos en sus respectivos registros.

3. La persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad podrá encomendar la gestión de esta información a entidades públicas o privadas que desarrollen su actividad en el ámbito de la promoción y publicidad en apoyo de la donación de células y tejidos humanos.

Artículo 32. Sistema de información general.

1. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas determinarán la información requerida según lo previsto en los artículos 13, 25 y 28 de este real decreto-ley, que al menos incluirá los contenidos mínimos aprobados por la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

2. Las unidades de coordinación de trasplantes o, en su caso, las autoridades competentes de las comunidades autónomas, enviarán a la Organización Nacional de Trasplantes con, al menos, periodicidad semestral, la información recogida en aplicación de los artículos 13, 25 y 28 de este real decreto-ley.

La Organización Nacional de Trasplantes desarrollará y mantendrá un sistema de recogida, custodia y análisis de dicha información, al que tendrán acceso las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas en los términos que se acuerden en la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

3. La Organización Nacional de Trasplantes elaborará un informe anual donde figuren las informaciones relativas a los establecimientos de tejidos, unidades o centros de obtención y aplicación de células y tejidos humanos, así como las actividades desarrolladas. Este informe, que en ningún caso contendrá datos personales referidos a los donantes y los receptores, será accesible al público y se remitirá a todos los centros y unidades implicados e incluirá datos de interés general a los que se dará la debida difusión.

4. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de la Organización Nacional de Trasplantes, colaborará con la Comisión Europea y los demás Estados miembros de la Unión Europea en el desarrollo de una red de intercambio de información entre los registros nacionales de establecimientos de tejidos y de centros o unidades de obtención y aplicación de células y tejidos humanos autorizados.

5. El acceso a cualquiera de los datos contenidos en los sistemas de información regulados en este real decreto-ley quedará restringido a aquellas personas autorizadas tanto por los responsables técnicos de los establecimientos de tejidos y los responsables de las unidades de extracción o de implante de tejidos, como por las unidades de coordinación de trasplantes o las autoridades competentes de las comunidades autónomas y, en el ámbito de su competencia, por la Organización Nacional de Trasplantes.

6. Todos los sistemas de recogida y archivo de información deben cumplir con los principios establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Artículo 33. Trazabilidad.

1. La Organización Nacional de Trasplantes y las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas establecerán, en los términos que se acuerden en la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, un sistema de rastreo de origen a destino de todas aquellas células y tejidos humanos obtenidos con el fin de ser aplicados en humanos. Dicho sistema recogerá la información referida en el anexo VI.

2. En el caso de células embrionarias de eventual aplicación en humanos, la Organización Nacional de Trasplantes y los responsables del Banco Nacional de Líneas Celulares y de la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, establecerán un sistema que garantice el seguimiento previsto en el apartado anterior.

3. La información, cuando proceda, se codificará con acuerdo a los estándares básicos regulados en los anexos VI y VII lo que permitirá su seguimiento uniforme. Los establecimientos de tejidos y las unidades y centros de obtención y aplicación de células y tejidos deberán recoger la información en tiempo real.

4. Los establecimientos de tejidos recogerán la información del destino de las células y tejidos distribuidos para aplicación en humanos. Dicha información deberá ser facilitada por los centros, organismos o unidades de aplicación de tejidos y células para cada caso en particular, con el fin de asegurar la trazabilidad de las células y tejidos.

5. El rastreo de origen a destino se aplicará no sólo a los productos celulares y tejidos, sino también a los productos y materiales que entren en contacto con dichas células y tejidos y puedan tener efecto sobre su calidad y seguridad.

6. La información se guardará y custodiará de forma segura durante al menos 30 años a partir de su codificación.

Artículo 34. Sistema de codificación.

1. La Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Organización Nacional de Trasplantes, establecerá un sistema único y obligatorio de codificación, compatible con los sistemas de otros Estados miembros de la Unión Europea, que permitirá identificar de forma única e inequívoca los tejidos y células obtenidos, procesados y distribuidos para su aplicación en humanos.

2. El diseño del sistema de codificación se ajustará a los requisitos mínimos exigidos en el anexo VII.

3. Se desarrollará un sistema técnico que soporte el sistema de codificación y que será accesible para todos los centros y establecimientos autorizados para la obtención, procesamiento y aplicación de células y tejidos, así como para las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas y la Organización Nacional de Trasplantes.

Artículo 35. Sistema de biovigilancia.

1. Desde la entrada en vigor de este real decreto-ley funcionará un sistema de biovigilancia que permitirá notificar, registrar y transmitir información sobre los efectos y reacciones adversas graves que puedan haber influido o pudieran influir en la calidad y seguridad de las células y tejidos y que puedan atribuirse a los procesos de obtención, evaluación, procesamiento, almacenamiento y distribución de las células y tejidos, así como toda reacción adversa grave observada durante o a raíz de la aplicación clínica de las células y/o tejidos, y que pudiera estar relacionada con su calidad y seguridad.

2. En tanto no se regule de forma distinta, la red de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas y de la Administración General del Estado funcionará como red de biovigilancia.

3. Todos los centros o unidades que obtengan y apliquen células o tejidos así como los establecimientos de tejidos deberán comunicar la existencia de cualquier evento o reacción adversa en la forma y en los términos establecidos en el anexo VIII, a través de la mencionada red de coordinación de trasplantes.

4. Los establecimientos de tejidos que procesen o preserven tejidos que puedan verse afectados por alguna reacción o efecto adverso grave deberán emitir un informe

detallado de las posibles causas y de las consecuencias, así como de las medidas adoptadas y de las que se vayan a adoptar.

5. La Organización Nacional de Trasplantes es responsable de la comunicación de la existencia de efectos adversos graves que pudieran afectar a otros Estados miembros a través del sistema de notificación que establezca la Comisión Europea. Asimismo, notificará a las unidades autonómicas de coordinación de trasplantes donde se ubiquen los establecimientos de tejidos afectados o que pudieran estar afectados por un efecto adverso grave ocurrido en otro país, toda la información relativa a dicho evento.

6. Los establecimientos de tejidos son responsables de garantizar que existe un procedimiento rápido, preciso y verificable que permita retirar de la distribución todo producto que pueda estar relacionado con un efecto adverso grave.

CAPÍTULO VI

Inspección, evaluación y acreditación e infracciones y sanciones

Artículo 36. Inspección y evaluación.

1. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas efectuarán inspecciones periódicas para garantizar que los establecimientos de tejidos autorizados en el ámbito de sus competencias cumplen los requisitos de este real decreto-ley y aplican las medidas de control de calidad exigidas en él.

2. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a través de su Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa, aprobará un plan de inspecciones a iniciativa de la Organización Nacional de Trasplantes y las unidades de coordinación de trasplantes de las comunidades autónomas, en el que se contemplarán las inspecciones periódicas previstas en el apartado anterior.

3. La Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa elevará para informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud los criterios generales que aseguren que las condiciones de realización de las inspecciones, las medidas de control y la formación y la cualificación de los profesionales encargados de ellas, se realizan con un nivel mínimo y homogéneo de competencia y resultados.

4. El intervalo entre dos inspecciones regulares será de dos años.

5. Las autoridades competentes de las comunidades autónomas organizarán las inspecciones extraordinarias y la aplicación de las medidas de control que consideren necesarias ante un efecto o reacción adversa grave. Asimismo, organizarán inspecciones extraordinarias y aplicarán medidas de control en caso necesario, a petición justificada de la autoridad competente de otro Estado miembro de la Unión Europea, o de la Comisión.

6. La inspección no sólo afectará a los establecimientos de tejidos sino también a todos aquellos terceros con los que existan relaciones contractuales, e implicará el examen, evaluación y verificación de cualquier infraestructura, equipamiento, información, documento o registro relacionado con lo regulado en este real decreto-ley.

7. Las peticiones de inspección extraordinaria de otro Estado miembro o de la Comisión deberán canalizarse a través de la Organización Nacional de Trasplantes, quien será así mismo responsable de trasladar al Estado peticionario o a la Comisión el informe con el resultado de la inspección y las medidas de control aplicadas.

Artículo 37. Evaluación y acreditación de excelencia de centros y servicios.

1. La autoridad competente de cada comunidad autónoma llevará a cabo los programas de evaluación y acreditación de los centros y servicios de obtención, procesamiento, distribución e implante de células y tejidos de acuerdo con los criterios a las que se hace referencia en el apartado siguiente.

2. La Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa elevará para informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud los criterios generales sobre las condiciones de evaluación y acreditación de centros y servicios.

3. La autoridad competente de cada comunidad autónoma informará periódicamente a la Organización Nacional de Trasplantes, con frecuencia al menos anual, sobre la actividad de evaluación y acreditación de los centros y servicios y sus resultados.

4. Según lo previsto en el artículo 70.2.d) de la Ley 14/1986, de 25 de abril, la Organización Nacional de Trasplantes, previo acuerdo de la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, podrá actuar como entidad técnica para la evaluación y acreditación de los centros y servicios autorizados al amparo de lo establecido en este real decreto-ley.

Artículo 38. Infracciones y sanciones.

Sin perjuicio de otra normativa que pudiera resultar de aplicación, las infracciones cometidas contra lo dispuesto en este real decreto-ley y sus disposiciones de desarrollo tendrán la consideración de infracción en materia de sanidad, según lo previsto en el capítulo VI del Título I de la Ley 14/1986, de 25 de abril, y en las demás disposiciones que resulten de aplicación.

En las infracciones en materia de utilización de ficheros que contengan datos personales se estará a lo dispuesto en el Título VII de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre.

Disposición transitoria única. Retroactividad de la norma.

Este real decreto-ley será de aplicación a las situaciones jurídicas nacidas y a los procedimientos iniciados con anterioridad a su entrada en vigor, salvo en lo que se refiere a las disposiciones sancionadoras no favorables o restrictivas de derechos individuales.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en el presente real decreto-ley.

Disposición final primera. Título competencial.

Este real decreto-ley tiene carácter básico y se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, que atribuye al Estado la competencia sobre bases y coordinación general de la sanidad. Se exceptúan de lo anterior el artículo 23, que se dicta al amparo de la competencia exclusiva del Estado en materia de sanidad exterior y el artículo 29, que se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.15.^a, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

Disposición final segunda. Incorporación de derecho de la Unión Europea.

Mediante este real decreto-ley se incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la

distribución de células y tejidos humanos; la Directiva 2006/17/CE de la Comisión, de 8 de febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos; y la Directiva 2006/86/CE de la Comisión, de 24 de octubre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.

Disposición final tercera. Facultad de desarrollo y modificación.

Se habilita al Gobierno para dictar las disposiciones necesarias para el desarrollo y aplicación de este real decreto-ley. Asimismo, se habilita a la persona titular del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para modificar los anexos de este real decreto-ley con el fin de adecuarlos al avance de los conocimientos científicos y técnicos o para adaptarlos a la normativa comunitaria.

Disposición final cuarta. Entrada en vigor.

El presente real decreto-ley entrará en vigor el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 4 de julio de 2014.

FELIPE R.

El Presidente del Gobierno,
MARIANO RAJOY BREY

ANEXO I

Requisitos y condiciones mínimas para las autorizaciones de establecimientos de tejidos y centros o unidades de obtención y aplicación de células y tejidos

1. Los requisitos y condiciones mínimas para la autorización de centros sanitarios para obtener células y tejidos humanos para su uso en humanos son:

a) Disponer de una unidad médico quirúrgica especializada en la práctica de la extracción del tejido o grupo celular que se pretenda obtener. Se designará la persona responsable del procedimiento de extracción en cada caso.

b) En el caso de que el uso o destino de las células o tejidos sea un trasplante inmediato o no diferido, deberá existir una relación establecida con el equipo de coordinación de trasplantes.

c) Cuando el destino de las células o tejidos extraídos sea su derivación a un establecimiento de tejidos para su procesamiento, deberá existir un acuerdo de colaboración que incluirá un protocolo consensuado con dicho establecimiento, en el que figuren las condiciones de obtención, preparación y transporte de los tejidos o células hasta su llegada al establecimiento de procesamiento.

d) Cuando el destino de las células o tejidos sea su transformación deberá haber un convenio de colaboración con la entidad responsable de dicha transformación conocido y autorizado por la autoridad competente de la correspondiente comunidad autónoma.

e) Disponer de la infraestructura y personal adecuados para la correcta evaluación del donante y garantizar la realización de los estudios pertinentes para descartar la presencia de enfermedades transmisibles, según lo estipulado en los anexos II, III y IV. Se designará la persona responsable de los procedimientos de evaluación del donante.

f) Disponer de procedimiento operativo estandarizado para la correcta verificación de:

1.º La identidad del donante.

2.º Los requerimientos de la autorización.

3.º Los criterios de selección y evaluación.

4.º La realización de los tests de laboratorio requeridos para la evaluación y selección.

g) Disponer de las instalaciones y medios necesarios para garantizar las condiciones de extracción, preparación y transporte de las células o tejidos, según el protocolo referido en el apartado c).

h) Disponer de las instalaciones y medios adecuados para garantizar la restauración y conservación del cadáver, así como de prácticas mortuorias, en el caso de que la extracción se lleve a cabo de una persona fallecida.

i) Tener establecidas documentalmente las relaciones y condiciones de extracción con los establecimientos de procesamiento y/o implante de tejidos y células con los que se relaciona, que deben ser comunicadas a la autoridad competente.

j) Disponer de un sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades, de acceso restringido y confidencial donde constarán las extracciones realizadas y los datos necesarios de los donantes, de las células o tejidos, así como el destino final o intermedio de los mismos. Se conservarán los datos relativos a las pruebas realizadas y características de los donantes, especificándose la fecha de realización y el resultado de las mismas, de forma que se permita el adecuado seguimiento de la información, en caso necesario, conforme a lo previsto en los artículos 13 y 31.

k) Mantener un archivo de sueros de los donantes alogénicos o potencialmente alogénicos (muestras recogidas para un hipotético uso autólogo sin indicación terapéutica actual) durante, al menos, 10 años a partir de la última aplicación clínica o de la fecha de caducidad de las células/tejidos, con el fin de realizar controles biológicos en caso necesario. En el caso de las células reproductoras, el archivo de sueros se mantendrá durante dos años a partir de la última transferencia.

l) Disponer de un procedimiento operativo estandarizado para el envasado, etiquetado y transporte de las células y/o tejidos hasta el punto de destino (establecimientos de tejidos y equipos de trasplante en el caso de distribución directa).

2. Los requisitos técnicos exigidos para optar a la autorización como establecimiento de tejidos son:

a) En cuanto a la organización y dirección:

1.º Además del Director del establecimiento se debe designar un responsable técnico conforme a lo establecido en el artículo 17.

2.º Disponer de una estructura organizativa y régimen de funcionamiento adecuados en los que se definan claramente las relaciones de dependencia y las

responsabilidades de cada puesto de trabajo, y que se adecúa a las actividades para los que se solicita la autorización.

3.º Deben existir procedimientos operativos estandarizados de todas las actividades para las que se opta a la autorización.

4.º El establecimiento de tejidos debe dotarse de un equipo médico o tener acceso disponible a un apoyo médico que pueda revisar, supervisar, analizar y, si es necesario, promover determinados cambios en las actividades médicas del establecimiento, como son: selección del donante, evaluación de riesgo de los tejidos/células, disponibilidad de tejidos o células en casos excepcionales, revisión y evaluación del seguimiento de los tejidos/células distribuidos para su aplicación o relaciones con los centros o unidades de aplicación entre otras.

5.º Deben disponer de un sistema de gestión de calidad aplicadas a todas las actividades a cuya autorización opta el Establecimiento de tejidos en las condiciones que marca el artículo 16.

6.º Deben existir procedimientos de minimización de los riesgos inherentes al manejo de material biológico a la vez que se mantiene un adecuado nivel de calidad y seguridad de las células y tejidos. Deben cubrirse en este punto todas las actividades técnicas del procesamiento de células y tejidos del establecimiento, las condiciones ambientales y las condiciones higiénico sanitarias del personal del establecimiento.

7.º Debe existir un procedimiento documentado que asegure la identificación de todos los tejidos y células en cualquier fase de la actividad para la cual se solicita la autorización. Este procedimiento de identificación debe compatibilizarse con el sistema de codificación estatal que se establece en el capítulo VI.

b) En cuanto a personal:

1.º Disponer de personal suficiente y suficientemente preparado para llevar a cabo las actividades para las que solicita la autorización.

2.º Disponer de una descripción detallada del perfil de los puestos de trabajo, tareas, responsabilidades y relaciones con otros puestos de trabajo.

3.º Disponer de un programa de formación continuada para el personal del establecimiento de tejidos que asegure que cada trabajador:

i) Tiene suficiente competencia para el desarrollo de las tareas que le son encomendadas.

ii) Tiene el conocimiento y la experiencia adecuados para entender los procesos científicos técnicos que están en relación con las tareas que le son asignadas.

iii) Conoce la estructura organizativa, el régimen de funcionamiento y el sistema de calidad del establecimiento.

iv) Conoce las normas higiénico-sanitarias del establecimiento en relación con las actividades que allí se llevan a cabo.

v) Está adecuadamente informado de los aspectos éticos y legales y de las normas de correcta práctica en relación con las actividades del establecimiento.

c) En cuanto a equipo y material:

1.º Todo el equipo y el material utilizado debe estar diseñado y mantenido específicamente para el propósito que se persigue, minimizándose cualquier riesgo para los receptores o para el personal que trabaja en el establecimiento.

2.º Los equipos críticos deben ser identificados como tales. Se deben inspeccionar de forma periódica y/o regular y se deben adoptar las medidas preventivas adecuadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cuando el equipamiento pueda afectar a procesos críticos o a parámetros que marcan las condiciones de almacenamiento o preservación (temperatura, presión, contaje de partículas, niveles de contaminación, etc.) se debe identificar como tal. En estos casos se establecerán los sistemas de monitorización, control y alerta, alarmas y medidas de corrección que sean más adecuadas y requeridas para detectar un mal funcionamiento, el peligro de una desviación inaceptable o un defecto, y se debe asegurar que los parámetros críticos se mantienen en límites aceptables todo el tiempo.

3.º Todo equipamiento nuevo o reparado debe ser evaluado en el momento de su instalación y debe ser validado antes de ser utilizado. La información relativa a todos los resultados de estas evaluaciones debe recogerse y custodiarse.

4.º Las actividades de mantenimiento, limpieza, desinfección, saneamiento y revisión del equipamiento crítico deben figurar en procedimientos documentados, se deben llevar a cabo de forma regular y la información sobre el desarrollo de estos procedimientos se recogerá y custodiará adecuadamente.

5.º Se debe disponer de procedimientos documentados para el funcionamiento de cada uno de los equipos críticos donde se detallarán las acciones que se deben emprender en caso de malfuncionamiento o fallo.

6.º Los procedimientos operativos de las actividades para las que se solicita la autorización deben incluir las especificaciones de los equipos críticos y de los reactivos. Se incluirán las especificaciones de los aditivos (i.e. soluciones) y los materiales de embalaje. Los reactivos y materiales críticos deberán cumplir las especificaciones del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, y el Real Decreto 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnósticos in vitro.

d) En cuanto a infraestructura y locales:

1.º Disponer del local y las infraestructuras necesarias para llevar a cabo las actividades para las que se solicita la autorización.

2.º Cuando estas actividades incluyan el procesamiento de células o tejidos en condiciones de exposición abierta, se deberán especificar las condiciones de calidad de aire y limpieza que exigen para minimizar los riesgos de contaminación incluyendo la contaminación cruzada. La efectividad de las medidas necesarias para cumplir estas condiciones de validarse y monitorizarse.

3.º Excepto en los casos especificados en el punto 4.º, siempre que las células o tejidos se vayan a procesar en exposición abierta y sin un procedimiento posterior de inactivación microbiológica se exigirá una calidad de aire de partículas y de colonias microbiológicas equivalente a la especificada como grado A en el anexo I de la Guía Europea de Normas de Correcta Fabricación en el lugar del procesamiento. Para el aire ambiente del resto del local de trabajo se exigirá una calidad adecuada para las actividades que se van a llevar a cabo, pero, al menos, equivalente al grado D de la Guía Europea de Normas de Correcta Fabricación en lo que a contaje de partículas y colonias microbiológicas se refiere.

4.º Se podrán admitir unas condiciones medioambientales menos estrictas que las especificadas en el punto 3.º en los siguientes supuestos:

i) Cuando se vayan a aplicar procedimientos de esterilización o inactivación microbiológica validada.

ii) Cuando esté demostrado que la exposición a un aire ambiente de grado A tiene efectos perjudiciales sobre las propiedades biológicas que se requieren al tejido/grupo celular afectado.

iii) Cuando esté demostrado que la vía o procedimiento de aplicación de las células o tejidos implican un riesgo de transmisión de enfermedades bacterianas o fúngicas significativamente menor que el trasplante de células o tejidos.

iv) Cuando no sea técnicamente posible llevar a cabo el procesamiento de las células o tejidos en un ambiente de grado A. Por ejemplo cuando las condiciones de funcionamiento del equipamiento que se requiere no son compatibles con ambiente grado A.

5.º Cuando se aplique alguno de los supuestos del apartado 4.º, se deberán especificar las condiciones del aire ambiente en el que se debe trabajar y se deberá demostrar y documentar que en esas condiciones se alcanzan las normas requeridas de calidad y seguridad de los tejidos, teniendo en mente el objeto terapéutico o de aplicación y la vía o modo de aplicación de las células y/o tejidos y la situación inmunológica del receptor. Deberá disponer de la equipación y vestimenta adecuada, tanto para la protección del personal como para la higiene en todos aquellos departamentos donde sea necesario y se acompañará de las correspondientes normas escritas de higiene y uso.

6.º Cuando las actividades para las que se solicite la autorización impliquen el almacenamiento de las células o tejidos, se deberán especificar y definir las condiciones de almacenamiento en cada caso, incluyendo los márgenes de aquellos parámetros que son relevantes para el mantenimiento de las propiedades de las células o tejidos, como la temperatura, la humedad, o la calidad del aire.

7.º Las medidas de los parámetros que son críticos deben monitorizarse y controlarse y deben registrarse para poder demostrar que se cumplen las especificaciones de las condiciones de almacenamiento.

8.º Deberá disponerse de una infraestructura de almacenamiento que permita claramente separar y distinguir aquellos tejidos y células que están en cuarentena de aquellos que han sido rechazados, o de los que han sido aceptados y están disponibles, con objeto de impedir contaminaciones cruzadas y mezclas simples. Según el tejido o célula de que se hable se requerirán áreas físicamente separadas o un sistema de segregación seguro, pero en todo caso deberá especificarse el sistema y que con él se cumple la norma básica de preservar las condiciones biológicas y las de seguridad y calidad.

9.º Deberán existir procedimientos y normas para el acceso a los locales del establecimiento, para la circulación interna, para la higiene y mantenimiento, para la eliminación de basuras y material sucio o de desecho y para la restauración de todos los servicios tras una situación de emergencia. Estos procedimientos deberán ser objeto de control.

e) En cuanto a la documentación, su recogida y custodia:

1.º Todos los procedimientos operativos estandarizados para las actividades para las que se solicita la autorización deben estar adecuadamente registrados, y la documentación debe estar adecuadamente guardada y custodiada. Debe haber un sistema que garantice este punto. Los documentos deben revisarse periódicamente y los procedimientos deben estar siempre de acuerdo con las especificaciones básicas de este real decreto-ley. El sistema asegurará la estandarización del trabajo y que todos las fases puedan ser objeto de rastreo: codificación, evaluación de las células o tejidos y del ambiente en su caso, obtención, procesamiento, preservación, almacenamiento, disponibilidad, transporte y distribución, y que se tienen en mente los aspectos relacionados con el control y gestión de la calidad.

2.º Los equipos, materiales o personal que estén involucrados en actividades críticas deben estar adecuadamente identificados y dicha identificación debe documentarse.

3.º Cualquier cambio en los documentos de los procedimientos operativos o de las normas de actuación debe ser revisado, fechado, documentado y puesto en marcha sin dilación por el personal autorizado para ello.

4.º Deberá existir un sistema que asegure la revisión periódica de los documentos, el registro de los cambios introducidos y que sólo las versiones actualizadas estarán en uso.

5.º La documentación debe quedar registrada de forma que sea una correcta representación de los resultados y que resulte fiable.

6.º Los registros deben ser legibles e indelebles, pueden estar en soporte papel o transferidos a cualquier otro sistema validado como un soporte informático o un microfilm.

f) En cuanto a los sistemas de calidad:

1.º Se desarrollarán auditorías con periodicidad no inferior a la bienal para la revisión de todas las actividades para las que se ha autorizado el establecimiento de tejidos. El objetivo de las auditorías es verificar que se trabaja de acuerdo a los protocolos aprobados y los requerimientos de este real decreto-ley. Tanto los hallazgos como las medidas correctoras deben quedar documentados.

2.º El hallazgo de desviaciones de los estándares de calidad que se hayan establecido obligará al desarrollo de una investigación que debe quedar documentada y que incluya las decisiones o sugerencias sobre posibles medidas preventivas o correctoras.

3.º El destino de las células y tejidos que entran en la definición de «no conformidad» se decidirá de acuerdo con procedimientos previamente establecidos y supervisados por el responsable técnico y el responsable de área de calidad. Todas las células y tejidos afectados por no conformidades deben ser identificados y contabilizados.

4.º Las acciones correctoras deben iniciarse y completarse en el momento adecuado y de manera eficaz. Todas las acciones preventivas y correctoras estarán documentadas y se evaluarán en cuanto a su eficacia.

5.º El sistema de gestión de la calidad debe ser revisado y existirá un procedimiento que lo permita hacer y que tenga el objetivo de asegurar una mejora continua y sistemática del funcionamiento del establecimiento de tejidos.

3. Los requisitos para la autorización de actividades, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos son:

a) En cuanto a procesamiento:

1.º Los procesos críticos de procesamiento de células y tejidos deben estar validados. En ningún caso las células y tejidos deben resultar peligrosas para el receptor o potencialmente ineficaces. Esta validación se basará en estudios realizados por el propio establecimiento de tejidos o en datos publicados o en la evaluación de los resultados clínicos de las células y tejidos que han sido distribuidos por el establecimiento en el caso de procedimientos de transformación o preparación de tejidos que están consolidados.

2.º Se debe demostrar que los procesos de validación se pueden llevar a cabo en el establecimiento de tejidos de forma efectiva y sistemática.

3.º Los procedimientos deben estar documentados como procedimientos operativos estandarizados, en adelante POE, y de acuerdo a lo establecido en el apartado 2.e), y debe asegurarse que las actividades se llevan a cabo de acuerdo con estos POE.

4.º Cuando vaya a aplicarse un procedimiento de inactivación microbiológica, éste debe estar documentado, especificado y validado.

5.º Antes de introducir cualquier cambio en las actividades de procesamiento, el proceso modificado debe validarse y documentarse.

6.º Las actividades de procesamiento deben evaluarse periódicamente, para asegurar que se cumplan los resultados deseados.

7.º Las actividades para descartar aquellas células y tejidos que no cumplen con los estándares requeridos deben realizarse de modo que se evite la contaminación de otras células y tejidos, del personal, del aparataje o del local, así como la contaminación medioambiental.

b) En cuanto al almacenamiento:

1.º Debe haber un sistema de inventario de células y tejidos diseñado de forma que se asegure que no se pueden distribuir hasta tanto no hayan satisfecho todos los requerimientos de este real decreto-ley. Debe haber un POE que detalla las circunstancias, responsabilidades y procedimientos para la liberación y posterior distribución de tejidos y células.

2.º Todos los procedimientos de almacenamiento se desarrollarán en condiciones controladas de forma que se garanticen las condiciones de credibilidad, calidad y seguridad de las células y tejidos.

3.º Existirán medios de control ambiental de las áreas de acondicionamiento y almacenamiento con el fin de evitar cualquier situación que pueda afectar negativamente a la funcionalidad, a la integridad o a las condiciones biológicas de células y tejidos.

4.º El tiempo máximo de almacenamiento se debe especificar para cada tipo de tejido o célula y condición de almacenamiento. El periodo determinado debe tener en cuenta entre otras cuestiones el posible deterioro de las propiedades de células y tejidos así como el uso al que van destinados.

5.º Deben poder identificarse claramente las células y tejidos almacenados en todas las fases del procesamiento en el establecimiento de tejidos y debe ser posible distinguir claramente entre aquellas células y tejidos que están en cuarentena y los que están listos para ser distribuidos o los que deben ser descartados.

6.º Los registros de información deben recoger claramente todos los datos relativos a la evolución y el procesamiento de forma que pueda demostrarse que se cumplan las especificaciones de este real decreto-ley antes de liberar y distribuir las células y tejidos. Deben estar disponibles todos los datos médicos, los resultados de los tests de evaluación, los datos de procesamiento de todos los casos en los que era necesario un POE, debe asegurarse que éste se ha llevado a cabo con rigor por las personas autorizadas para ello, y también que están disponibles todos los registros de los controles de las condiciones de almacenamiento.

Si en algún momento, un sistema informático está encargado de liberar o facilitar cualquier resultado de un test de laboratorio o una validación, debe haber un sistema de rastreo que puede dar información al auditor sobre el responsable de liberar dicha información.

7.º El responsable técnico definido en el artículo 17 deberá aprobar un documento de evaluación de riesgos que determine el destino de todos los tejidos y células almacenados. Este documento tendrá en cuenta la evaluación del donante y los criterios

de selección y aceptación de los resultados de los tests realizados, así como cualquier modificación de las fases de procesamiento que pueda mejorar la seguridad y la calidad de las células y tejidos.

c) En cuanto a su distribución y retirada:

1.º Se deben definir las condiciones y el tiempo máximo de transporte, que permitan mantener las propiedades biológicas y funcionales de las células y tejidos.

2.º El contenedor debe ser seguro y garantizar que las células y tejidos se mantienen en las condiciones especificadas. Todos los contenedores y recipientes de envasado deben estar validados para el objetivo que se persigue.

3.º Cuando la distribución la lleva a cabo un tercero debe haber un documento acordado de contrato que asegure que las condiciones de transporte requeridas se mantienen.

4.º Debe designarse el personal que, dentro del establecimiento de tejidos, está a cargo de la retirada, de indicar los motivos y la necesidad de retirar los productos y de iniciar y coordinar las actividades necesarias para ello.

5.º Debe haber un procedimiento documentado que fije el sistema para efectuar las retiradas, y que debe incluir una clara adscripción de responsabilidades y acciones que se deben iniciar. Se debe incluir la modificación correspondiente según el anexo VII.

6.º Las acciones deben ser emprendidas en tiempos predefinidos y deben incluir el rastreo y seguimiento de todos los tejidos o células que pueden estar implicados, con el objetivo de localizar a cualquier donante que pudiera haber contribuido a provocar una reacción adversa o efecto indeseado y retirar todos aquellos tejidos y células que hayan sido obtenidos de ese donante, así como notificarlo a los consignatarios y receptores de las células y tejidos de ese donante que puedan estar en riesgo.

7.º Debe haber procedimientos documentados para el manejo de las solicitudes de células y tejidos. Las reglas de distribución a los pacientes o los organismos o centros de implante deben estar documentadas y estar accesibles para los implicados en caso de requerirlo.

8.º Debe haber un sistema documentado para el manejo de los tejidos o células devueltos al establecimiento de tejidos, incluyendo los criterios de aceptación del inventario si ello es aplicable.

d) En cuanto al etiquetado:

1.º El establecimiento de tejidos debe disponer de un sistema de etiquetado que garantice que las etiquetas o los documentos cumplen con los siguientes requisitos de información:

i) El etiquetado del contenedor primario de las células/tejidos debe mostrar:

1) El número de identificación o código del tejido/célula, el tipo de células o tejidos y el lote cuando esto último proceda.

2) La identificación del establecimiento de tejidos.

3) La fecha de caducidad.

4) En el caso de que sea para uso autólogo, esto debe ir especificado: «para uso autólogo». Además, se mostrará el código de identificación del donante/receptor.

5) En el caso de donaciones dirigidas, se identificará el receptor.

6) Cuando se conozca que las células/tejidos son positivos para algún marcador de enfermedad infecciosa, deberán ir identificados como muestras de riesgo: «riesgo biológico».

Si, por razones de espacio, no es posible incluir la información referida en los puntos 4) y 5), ésta deberá ser facilitada en un documento añadido al contenedor primario. Dicho documento deberá ir embalado junto al contenedor primario de forma que se asegure que permanecen juntos.

ii) La información que se detalla a continuación puede figurar en la etiqueta o bien en un documento adjunto:

1) Descripción, definición y, si fuera relevante, las dimensiones del tejido o producto celular.

2) Morfología y datos funcionales cuando sea relevante.

3) Fecha de distribución de las células/tejidos.

3) Determinaciones biológicas que se han llevado a cabo en el donante y sus resultados.

4) Recomendaciones de almacenamiento.

5) Instrucciones para la apertura del contenedor, para el embalaje y para cualquier manipulación o reconstitución.

6) Fechas de caducidad después de la apertura o manipulación del contenedor.

7) Instrucciones para la comunicación de efectos o reacciones adversas.

8) Presencia de residuos potencialmente peligrosos (antibióticos, óxido de etileno, etc.).

iii) Etiquetado externo para el contenedor de envío o transporte.

Para el envío, el contenedor primario debe ir incluido en un contenedor de transporte adecuadamente etiquetado. Esta etiqueta contendrá, al menos, la siguiente información:

1) Identificación del establecimiento de tejidos de origen, incluyendo la dirección, el teléfono y la persona de contacto.

2) Identificación del centro de implante de tejidos o establecimiento de tejidos de destino, incluyendo la dirección, el teléfono y la persona de contacto.

3) La constatación de que el paquete contiene tejidos o células humanas y que debe ser manejado con cuidado.

4) Si se envían células vivas y el mantenimiento de la viabilidad es básico para el éxito del injerto, como es el caso de los progenitores hematopoyéticos, células precursoras, gametos o células embrionarias, debe añadirse en un lugar bien visible el anuncio de: «NO IRRADIAR».

5) Recomendaciones para las condiciones de transporte (posición, temperatura etc).

6) Instrucciones de seguridad.

7) Métodos de congelación o descongelación o cualquier otra manipulación necesaria cuando ello sea de aplicación.

4. Los requisitos específicos para optar a la autorización como centros, o unidades de implantación de tejidos humanos, según la actividad a desarrollar, son:

a) Actividades de implantación de progenitores hematopoyéticos, incluyéndose en ellos el implante de precursores hematopoyéticos procedentes de médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical u otros.

1.º Se establecen como requisitos mínimos específicos comunes de los centros para obtener la autorización para los tres tipos de trasplante mencionados, los siguientes:

1) Disponer de personal facultativo especializado con experiencia acreditada en el trasplante de médula ósea.

2) Garantizar la disponibilidad de un médico con experiencia probada en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del trasplante de médula ósea.

3) Disponer de personal de enfermería con formación en este tipo de cuidados.

4) Estar dotado de una Unidad de Cuidados Intensivos, de un Servicio de Diagnóstico por Imagen con disponibilidad de técnicas adecuadas y de laboratorios generales adecuados.

5) Disponer de un área de aislamiento antiinfeccioso adecuado.

6) Contar con un Servicio o Unidad de Hematología-Hemoterapia o Banco de Sangre, que será responsable del soporte hemoterápico adecuado, de la citoaféresis mecanizada y de la obtención, criopreservación y almacenamiento de los progenitores hematopoyéticos.

7) Disponer de un Servicio o Unidad de Farmacia y/o Nutrición capacitado para la elaboración de soluciones para nutrición entérica o parenteral ajustada a la situación de los pacientes.

8) Estar dotado de un Laboratorio de Anatomía Patológica que disponga de los medios técnicos y humanos necesarios para el diagnóstico de las complicaciones asociadas al trasplante y poder realizar los posibles estudios post-mórtem.

9) Disponer de un Laboratorio de Microbiología donde se puedan efectuar los controles de las complicaciones infecciosas que presenten los pacientes.

2.º Dentro de este grupo de actividades y en función de los distintos tipos de trasplante para los que se solicite autorización, los centros tendrán que cumplir, además de todos los requisitos precedentes, los siguientes:

1) La autorización de los centros para realizar trasplantes alogénicos quedará condicionada a un número mínimo de procedimientos anuales que será determinado por la Comisión de Trasplantes y Medicina Regenerativa del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

2) Para la realización de implantes alogénicos a partir de donantes familiares, el centro debe cumplir, además de los requisitos específicos comunes y los previstos en el apartado anterior, los siguientes:

i) Disponer de un laboratorio de histocompatibilidad, propio o concertado, con capacidad de determinar el polimorfismo del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, HLA) para los loci A, B, C, DR y DQ en baja o alta resolución.

ii) Disponer de un área de aislamiento que como mínimo aplique un sistema de aislamiento invertido.

3) Para la realización de implantes alogénicos a partir de donantes no emparentados el centro, además de los anteriores requisitos (autoimplantes e implante de médula ósea a partir de donantes familiares) deberá garantizar la disponibilidad de un Laboratorio de Histocompatibilidad con capacidad de determinar los loci A, B, C, DRB1 y DQ por DNA de alta resolución.

b) Actividades de implante de tejidos osteo-tendinosos: disponer de una Unidad Quirúrgica especializada con al menos un especialista con experiencia demostrada en dichos trasplantes.

c) Actividades de implante de piel: disponer de una Unidad Quirúrgica especializada con al menos un especialista con experiencia demostrada en trasplante de piel.

d) Actividades de implante de válvulas cardíacas: disponer de una Unidad de Cirugía especializada, con amplia y reconocida experiencia en intervenciones con circulación extracorpórea, así como de, al menos, un profesional con experiencia demostrada en la implantación de válvulas.

e) Actividades de implantes de segmentos vasculares: disponer de una Unidad de Cirugía con al menos un especialista con experiencia en dichos trasplantes.

f) Actividades de implante de tejido ocular, incluyendo córneas, limbocorneal, esclera y otros tejidos oculares: disponer de una Unidad de Cirugía especializada con al menos un especialista con experiencia en dichos trasplantes.

g) Implantes de grupos celulares: disponer de la unidad y equipamientos necesarios para llevar a cabo los implantes específicos de que se trate.

ANEXO II

Requerimientos clínicos para la evaluación de los donantes de células y tejidos

1. Donantes fallecidos.

1.1 Criterios generales de exclusión: Con carácter general, los posibles donantes que cumplan alguno de los criterios que se mencionen a continuación no se considerarán donantes válidos:

a) Causa de muerte desconocida, excepto en los casos en que se pueda realizar una autopsia y que ésta demuestre que no se encuentra en el cadáver ningún motivo de exclusión.

b) Historia de enfermedad no filiada.

c) Ingesta o exposición a algún tóxico que pueda ser transmitido, a dosis tóxicas, al receptor a través de los tejidos o células (cianuro, plomo, mercurio, oro, etc.).

d) Presencia o historia de enfermedad maligna, excepto el carcinoma primario basocelular, el carcinoma in situ de cervix uterino y algunos de los tumores primarios del sistema nervioso central en los que la evidencia científica nos dice que el riesgo de transmisión es aceptable desde el punto de vista de la seguridad y calidad. Los donantes con enfermedades malignas pueden ser aceptados como donantes de córnea, excepto en los casos de retinoblastoma, neoplasias hematológicas y otros tumores malignos que puedan afectar al polo anterior del ojo.

e) Riesgo de presentar enfermedades causadas por priones. Este riesgo incluye los siguientes ejemplos:

1.º Diagnóstico de enfermedad de Creutzfeld-Jakob no iatrogénica o variante de enfermedad de Creutzfeld-Jakob o historia familiar de enfermedad de Creutzfeld-Jakob no iatrogénica.

2.º Historia de demencia rápidamente progresiva o enfermedad neurológica degenerativa de origen desconocido.

3.º Tratamiento previo con hormonas derivadas de la hipófisis (i.e. hormona del crecimiento). Receptores de duramadre, córnea o esclera. Personas sometidas a intervención quirúrgica no documentada donde pueda haberse utilizado duramadre.

f) Infección activa y no controlada en el momento de la donación, incluyendo infección bacteriana e infección sistémica viral parasitaria o fúngica, o infección localizada en los tejidos a utilizar. Los potenciales donantes con sepsis bacteriana pueden ser evaluados y considerados para la extracción de córneas si éstas se van a almacenar en cultivos que permitan la detección de contaminación bacteriana.

g) Historia, existencia de factores de riesgo de transmisión, evidencia clínica o tests de laboratorio positivos para HIV, hepatitis B, hepatitis C y HTLV I y II.

h) Historia de enfermedad autoinmune crónica que pueda haber dañado los tejidos a utilizar.

i) Presencia de otros factores de riesgo para transmitir enfermedades, teniendo en cuenta la historia de viajes y la prevalencia local de enfermedades infecciosas.

j) Riesgo de que los tests biológicos puedan quedar invalidados:

1.º Por existencia de hemodilución (ver anexo III).

2.º Por tratamiento con inmunosupresores.

k) Presencia de signos físicos que puedan suponer un riesgo de transmisión de enfermedad.

l) Historia reciente de vacunación con virus atenuados, que puede constituir una fuente de contagio.

m) Receptores de xenotrasplante.

1.2 Criterios de exclusión específicos para la edad pediátrica: Además de lo especificado en el punto anterior, que es igualmente aplicable a los donantes de edad pediátrica, cualquier niño nacido de madre portadora o enferma de VIH o que pueda incluirse dentro de los apartados del punto anterior debe ser excluido, salvo que se pueda demostrar que no existe riesgo de transmisión:

a) Los donantes menores de 18 meses nacidos de madres con marcadores positivos de VIH, hepatitis B o C o que tengan factores de riesgo para estas enfermedades, que hayan recibido lactancia materna en los 12 meses previos deben descartarse independientemente de los tests serológicos.

b) Los donantes menores de 18 meses nacidos de madres con marcadores positivos de VIH, hepatitis B o C que no han recibido lactancia materna en los 12 meses previos y que no presenten evidencia clínica ni historia compatible con haber estado infectados, cuyos tests serológicos sean negativos para VIH, hepatitis B o C pueden ser aceptados como donantes.

1.3 Examen físico externo.–Se debe realizar una exploración física detallada del cadáver para detectar si hay signos que puedan indicar que existe un riesgo de transmisión de enfermedad: tumores (i.e. melanoma), infecciones (i.e. úlceras genitales

o condilomas anales), factores de riesgo de transmisión de enfermedad infecciosa (signos de venopunción, tatuajes o piercings no filiados).

2. Donante vivo.

2.1 Donante vivo autólogo: El médico responsable del procedimiento terapéutico debe determinar, sobre la base de la historia clínica, la indicación terapéutica y la documentación disponible, la justificación para la donación y los criterios de seguridad.

Si las células o tejidos obtenidos van a ser almacenados, cultivados o sometidos a algún proceso de transformación «ex vivo» se realizarán los mismos tests biológicos que los requeridos para los donantes alogénicos. Los resultados positivos de cualquiera de los tests no impedirán el reimplante de las células, los tejidos o los productos derivados.

Ambos, paciente o su representante legal y el médico responsable, deben firmar el documento de donación con arreglo a las disposiciones legales vigentes y a lo establecido en el artículo 7. En dicho documento, el paciente deberá reconocer que la información que ha facilitado se ajusta a lo cierto dentro de su margen de conocimiento.

2.2 Donante vivo alogénico: El donante se seleccionará sobre la base del conocimiento de su historia clínica y la entrevista personal realizada por el profesional médico responsable. Esta evaluación incluirá aquellos puntos que resulten relevantes en la identificación y selección de posibles donantes cuya donación pudiera representar un riesgo para la salud de terceros, como la posibilidad de la transmisión de enfermedades, o para su propia salud. En el caso de la donación de sangre de cordón umbilical o membrana amniótica, no deberá haber interferencia ni compromiso con el cuidado y la seguridad de la madre o el recién nacido.

Los criterios de selección de donantes vivos de tejidos o células para uso alogénico se establecerán y documentarán en el establecimiento de tejidos que los vaya a recibir, o en la unidad de trasplante, cuando se trate de una referencia directa de las células o tejidos del centro de obtención al de implante. Estos criterios incluirán los específicos de cada tejido o grupo celular más los que hagan referencia al estado general del donante, su historia clínica y de hábitos sociales, y los resultados de los tests de exploración clínica y de laboratorio designados para verificar el estado de salud del donante.

Se seguirán los mismos criterios generales de exclusión que se han especificado para los donantes fallecidos. En casos seleccionados de trasplantes de progenitores hematopoyéticos se podrán admitir donantes con marcadores virales B y C positivos. En los casos de donación de gametos dentro de la pareja se seguirán los criterios especificados al efecto (según el anexo IV).

Dependiendo del tejido o grupo celular se añadirán otros criterios de exclusión:

a) Embarazo: Excepto para la donación de progenitores hematopoyéticos y membrana amniótica.

b) Lactancia materna.

c) La posibilidad de transmitir enfermedades hereditarias en el caso de progenitores hematopoyéticos y gametos.

Ambos, el donante o su representante legal y el médico responsable, deben firmar el documento de donación con arreglo a las disposiciones legales vigentes y a lo establecido en el artículo 7. En dicho documento, el donante deberá reconocer que la información que ha facilitado se ajusta a lo cierto dentro de su margen de conocimiento.

ANEXO III

Tests de laboratorio requeridos en la evaluación de los donantes (excepto los donantes de células reproductoras)

1. Tests biológicos requeridos para los donantes.

1.1 Los siguientes tests se requerirán, como mínimo, en todos los casos de donación de células y tejidos:

HIV 1 y 2: Anticuerpos Anti HIV-1, 2.

Hepatitis B: HBs Ag. Anti. Hbc.

Hepatitis C: Anticuerpos AntiHVC (en casos de progenitores hematopoyéticos se requerirá además PCR).

Sífilis: Ver 1.4.

1.2 Los tests de anticuerpos Anti HTLV I y II se deberán realizar en aquellos donantes que viven o que vienen de zonas con una elevada incidencia de la enfermedad. También se realizarán en los donantes que sean parejas sexuales o hijos de personas que viven o vienen de zonas con elevada incidencia de la enfermedad.

1.3 Cuando el test de anticuerpos Anti HB-C sea positivo y el HBsAg negativo, será necesario realizar pruebas adicionales para determinar si los tejidos y/o células pueden ser utilizados o deben ser descartados.

1.4 En algunas circunstancias se realizarán tests adicionales dependiendo de la historia del donante o las características de las células o tejido a utilizar (CMV, T. cruzi, toxoplasma, malaria, Dengue, VEB, HLA, RhD).

1.5 Se aplicará un algoritmo diagnóstico para excluir la presencia de infección activa por Treponema Pallidum:

a) Test no reactivo, específico o no: permite la utilización de tejidos o células.

b) Test no específico reactivo: se debe realizar un test específico que, caso de ser no reactivo, permitirá la utilización de tejidos o células.

c) Test específico reactivo: se requiere una evaluación específica del riesgo para determinar el uso o no de las células y/o tejidos.

1.6 Para los donantes autólogos se tendrá en cuenta lo especificado en el anexo II punto 2.2.1.

2. Requerimientos generales de los tests biológicos.

2.1 Los tests se realizarán en laboratorios cualificados y autorizados por las autoridades competentes de la correspondiente comunidad autónoma. Se utilizarán kits con marcado CE, cuando estén disponibles en el mercado. El tipo de test utilizado deberá ser validado para el objetivo que persigue, de acuerdo al conocimiento científico y siguiendo las instrucciones del fabricante.

2.2 Los tests biológicos se realizarán en suero o plasma del donante. No deben realizarse en otros fluidos, como el humor vítreo o acuoso, salvo que esté específicamente justificado.

2.3 Cuando los donantes fallecidos han recibido transfusiones de sangre o componentes sanguíneos y/o coloides en las 48 horas precedentes al fallecimiento o cristaloides en la hora precedente al fallecimiento debe aplicarse el algoritmo del cálculo de la hemodilución. Los establecimientos de tejidos podrán aceptar tejidos o células de donantes con tasas de hemodilución superiores al 50%, solo si los test de laboratorio están validados para muestras hemodiluidas o se encuentra alguna muestra de plasma o suero extraídas previamente a las transfusiones/infusiones.

a) Muestras de sangre «pre mórtem»: si se han infundido componentes sanguíneos, sangre o coloides en las 48 horas precedentes a la toma de muestras o cristaloides en la hora precedente.

b) Muestras de sangre «post mórtem»: si se han infundido componentes sanguíneos, sangre o coloides en las 48 horas precedentes al fallecimiento o cristaloides en la hora precedente al fallecimiento.

2.4 En el caso de donantes fallecidos, las muestras de sangre deben obtenerse antes del fallecimiento. De no ser así, las muestras se obtendrán lo antes posible, y, en todo caso, antes de transcurridas 24 horas desde el fallecimiento.

2.5 Otros supuestos:

a) En el caso de donantes vivos (excepto para células progenitoras de médula ósea y células progenitoras de sangre periférica, por razones de índole práctica), las muestras de sangre para serología se deben obtener en el momento de la donación o dentro del margen de los 7 días siguientes a la donación (del 0 al +7).

b) Cuando las células y/o tejidos se vayan a almacenar durante largos periodos, se requerirá una segunda determinación a los 180 días. En estos casos la «muestra de donación» se podrá tomar en el intervalo que transcurre entre los 7 días previos y los 30 días posteriores a la donación (del -7 al + 30).

c) Cuando las células y/o tejidos de un donante alogénico no se vayan a almacenar durante largos periodos y no se pueda proceder a la segunda determinación, se aplicará el punto a).

2.6 Si se aplican técnicas de amplificación de DNA para la determinación de la presencia de HIV, HBV y HLV, no se requerirá una segunda determinación. Tampoco será necesaria si durante la fase de procesamiento del tejido y/o grupo celular se incluye algún proceso validado de inactivación viral.

2.7 En el caso de donantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos las muestras de sangre serán analizadas dentro del margen de 30 días pre extracción.

2.8 En el caso de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical se analizarán la sangre de la madre y la sangre del cordón.

2.9 En el caso de donantes neonatos, la muestra se obtendrá de la madre para evitar procedimientos médicos innecesarios para el niño.

ANEXO IV

Selección y evaluación del donante de células reproductoras

1. Donación entre miembros de la pareja para su uso directo.

Los criterios de evaluación clínica o de laboratorio no se aplicarán a los casos de donación de células reproductoras entre miembros de una pareja para su uso directo.

2. Donación entre miembros de la pareja para su uso diferido.

Cuando las células reproductoras vayan a ser almacenadas o procesadas, se deberán cumplir los siguientes criterios:

2.1 El facultativo responsable del proceso de donación de gametos debe determinar y documentar, sobre la base de la historia clínica y la indicación terapéutica, la justificación para la obtención y los criterios de seguridad para la madre y los hijos que pudieran resultar del proceso.

2.2 Se realizarán los siguientes tests serológicos para evaluar el riesgo de contaminación cruzada:

HIV 1 y 2: Anticuerpos Anti HIV-1, 2.

Hepatitis B: Antígeno HBs / Anticuerpos anti HBC.

Hepatitis C: Anticuerpos Anti VHC.

Cuando los resultados de los tests para HIV 1 y 2 o de la Hepatitis B o C sean positivos o no estén disponibles, o cuando se sabe que el donante tiene algún factor de riesgo de transmisión de estas infecciones, se debe programar un sistema de almacenamiento aislado.

2.3 Los tests de determinación de anticuerpos anti HTLV I y II se realizarán en donantes que viven o vienen de áreas con una elevada incidencia de enfermedad o cuyas parejas sexuales o progenitores vengan o vivan en áreas de elevada incidencia de enfermedad.

2.4 En algunas circunstancias se requerirán tests adicionales (malaria, toxoplasma, Tripanosoma cruzi, dengue, CMV, VEB, RhD) dependiendo de la existencia de viajes, o exposición a riesgo de contagio, o de las características de las células obtenidas.

2.5 El hecho de que los tests sean positivos no impide necesariamente que se puedan utilizar las células obtenidas, o los productos derivados, en casos de donación entre personas de la misma pareja, siempre de acuerdo a la normativa vigente.

2.6 Cuando el test de HIV 1 y 2 o de la hepatitis B o C sean positivos o no se disponga de los resultados, o cuando el donante presente algún criterio de riesgo de infección, se utilizará un sistema de almacenamiento aislado.

3. Donaciones fuera de la pareja.

El uso de células reproductoras de donantes diferentes a la pareja habitual deberá cumplir los siguientes criterios:

a) Los donantes se seleccionarán sobre la base de su historia clínica, que debe hacer el facultativo responsable. Esta evaluación incluirá cualquier factor que pueda resultar relevante en la identificación y selección de aquellas personas cuya donación pueda representar un riesgo para la salud de terceros, como la posibilidad de transmitir una enfermedad, o para sí mismos (i.e. inducción y/o estimulación de la ovulación, sedación, riesgos asociados a la extracción de óvulos o consecuencias de índole psicológica).

b) Los donantes deben tener marcadores serológicos negativos para HIV 1 y 2, HVC y HVB y sífilis. Los donantes de esperma deben tener, además, marcadores negativos para chlamidia en una muestra de orina y por determinación mediante PCR.

c) Se realizarán tests de determinación de anticuerpos anti HTLV I y II en aquellos donantes que viven o provienen de zonas con elevada incidencia de enfermedad o cuyas parejas sexuales o progenitores viven o provienen de áreas con elevada incidencia de la enfermedad.

d) En algunas circunstancias se requerirán tests adicionales dependiendo de la historia clínica del donante o de las características de las células o tejidos (i.e. malaria - CMV-Tripanosoma cruzi, RhD).

e) En el caso de donaciones autólogas se aplicará lo establecido en el anexo II punto 2.1.

f) Se llevará a cabo una evaluación de la carga genética en relación a la existencia de genes autonómicos recesivos de acuerdo al conocimiento científico y a la prevalencia conocida en la etnia del donante.

g) Se llevará a cabo una evaluación del riesgo de transmisión de enfermedades hereditarias conocidas y presentes en la familia. Se informará a los implicados de los resultados obtenidos de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Esta información deberá ser lo más completa posible en relación a los riesgos asociados y a las medidas adoptadas o que se puedan adoptar, y debe ser transmitida y explicada claramente al receptor.

h) Requerimientos básicos para la realización de tests biológicos.

Los test biológicos se realizarán de acuerdo con lo especificado en el punto 3.2 del anexo III:

1.º Las muestras de sangre se obtendrán en el momento de la donación.

2.º Las muestras de esperma se mantendrán en cuarentena, al menos, 180 días, tras lo cual se repetirán los tests biológicos. Esta segunda evaluación se podrá evitar si la primera determinación se hizo mediante test de amplificación de ácidos nucleicos. Igualmente, se podrá evitar la segunda determinación de tests biológicos si en el proceso de transformación o manejo posterior las células van a sufrir un proceso validado de inactivación viral.

ANEXO V

Procedimientos de donación, extracción de células y tejidos y su recepción en el establecimiento de tejidos

1. Donación y extracción.

1.1 Consentimiento e identificación del donante.–Antes de proceder a la extracción de las células y tejidos, el responsable del procedimiento o persona autorizada para ello, debe confirmar y registrar:

a) Que el consentimiento para la extracción se ha obtenido conforme a lo establecido en la legislación vigente.

b) Cómo se ha realizado la identificación del donante.

c) Que, en el caso de donaciones de vivo, el donante ha entendido la información facilitada, ha tenido la oportunidad de preguntar sus dudas y ha obtenido respuestas satisfactorias y que ha confirmado que la información que ha facilitado, con respecto a su historial clínico, es cierta hasta donde llega su conocimiento.

1.2 Evaluación del donante.

1.2.1 El responsable del procedimiento de extracción o persona autorizada para ello debe recoger y registrar toda la información clínica y social del donante que resulte relevante para la evaluación tal y como se describe en el apartado 1.4 de este anexo (documentación del donante).

1.2.2 En el caso de los donantes vivos se llevará a cabo una entrevista personal durante la cual se completará un cuestionario estructurado. En el caso de los donantes fallecidos el cuestionario se rellenará con la ayuda de:

- a) La familia o los allegados (anamnesis social y de hábitos).
- b) El médico que le ha tratado.
- c) Su médico de cabecera (si procede).
- d) El historial médico / los resultados de la autopsia.

1.2.3 Se llevará a cabo una exploración física del donante para detectar aquellos signos o marcas que puedan ser sospechosos de transmisión de enfermedad o resulten complementarios a la información de la historia clínica y que puedan obligar a evaluaciones adicionales antes de aceptar el donante: tumores (melanomas), infecciones (úlceras genitales o condilomas anales), factores de riesgo para padecer enfermedades transmisibles (venopunciones), traumatismos o cicatrices de operaciones recientes o antiguas.

1.3 Extracción de células y tejidos.

1.3.1 Los procedimientos de extracción serán los adecuados para el tipo de donante y el tipo de células o tejidos que se van a obtener, así como para garantizar la protección del donante.

1.3.2 Los procedimientos utilizados deberán garantizar que se protegen las propiedades de estas células o tejidos que se requieren para su uso clínico, y que minimizan los riesgos de contaminación microbiológica, especialmente si las células o tejidos no van a ser objeto de tratamiento de esterilización subsiguiente.

1.3.3 En el caso de donantes fallecidos, se debe registrar el lugar de la extracción (o se debe describir en el informe de extracción) que deberá ser un área restringida. El equipo médico que vaya a realizar la extracción deberá adoptar las medidas preventivas de contaminación más adecuadas en cada caso. En general, ello debe incluir el lavado de las superficies de trabajo con soluciones antisépticas, la preparación de un campo estéril, realizar un lavado quirúrgico de manos y utilizar guantes y batas estériles, así como mascarilla y gorro.

1.3.4 En el caso de las extracciones de donantes fallecidos se debe registrar la hora del fallecimiento y la de la extracción, registrándose el intervalo y asegurándose que no se exceden los límites que garantizan que se preservarán las características y propiedades biológicas de las células y tejidos.

1.3.5 Una vez se hayan extraído los tejidos o grupos celulares de un donante fallecido, se llevará a cabo una reconstrucción de las zonas afectadas, de manera que se acerque lo más posible a su apariencia anatómica previa.

1.3.6 Cualquier suceso que ocurra durante el procedimiento de extracción y que pueda resultar o haya resultado perjudicial para el donante, así como cualquier investigación adicional derivada de estos hechos para determinar su causa, debe ser adecuadamente recogida y evaluada.

1.3.7 Deberá haber guías de procedimiento estandarizado disponibles para minimizar el riesgo de contaminación por parte de miembros del staff que pudieran estar infectados con enfermedades transmisibles.

1.3.8 Para la extracción de células y tejidos se utilizarán instrumentos y sistemas estériles de alta calidad, validados y/o específicamente certificados y mantenidos regularmente para el uso al que están destinados.

1.3.9 Cuando se utilice instrumental de múltiple uso, deberá haber procedimientos estandarizados validados disponibles para la limpieza y esterilización de dicho material.

1.3.10 Siempre que sea posible se utilizarán materiales con certificación UE y se entrenará adecuadamente al staff implicado para el manejo de dicho instrumental.

1.4 Documentación del donante.

1.4.1 Para cada donante deberá prepararse un fichero que contenga:

a) Identificación del donante (nombre, apellidos y fecha de nacimiento con su equivalente identificativo).

b) En el caso de donaciones de neonatos o sangre de cordón o cualquier otro tejido o grupo celular obtenido en el momento del parto, se registrarán el nombre y fecha de nacimiento de la madre, la fecha de nacimiento del donante y su nombre si se conoce.

c) Sexo, edad, historial médico y social.

d) Resumen de la exploración física.

e) Fórmula del cálculo de hemodilución (si procede).

f) Documento de consentimiento para la obtención.

g) Datos clínicos, resultados de los tests de laboratorio y cualquier otra determinación o pruebas realizadas.

h) Resultado del informe si se ha procedido a un examen necrópsico.

i) En el caso de los progenitores hematopoyéticos se registrará la documentación relativa a la idoneidad del donante para un determinado receptor.

1.4.2 El equipo de extracción elaborará un informe del procedimiento de extracción del cual se enviará una copia al establecimiento de procesamiento de tejidos. En este informe se recogerá, al menos, la siguiente información:

a) Identificación, nombre y dirección del establecimiento de destino que va a recibir el grupo celular y/o tejidos extraídos.

b) Identificación del donante, incluyendo cómo se ha llevado a cabo la identificación y quién lo hizo.

c) Causa, fecha y hora de la muerte (en donante fallecido).

d) Descripción e identificación de los tejidos y células extraídos y de las muestras obtenidas para la evaluación.

e) Identificación del responsable del grupo de extracción y firma del mismo.

f) Fecha y hora (de comienzo y finalización), lugar de la extracción y procedimiento utilizado (POE, si procede). Descripción del área y las condiciones en que se realizó la extracción (si procede).

g) Incidentes ocurridos durante la extracción.

h) En el caso de donantes fallecidos, información sobre los métodos y condiciones de la conservación del cadáver: si ha estado refrigerado o no, temperatura, tiempo, comienzo y fin de la refrigeración.

i) Reactivos y soluciones de conservación utilizadas (Identificación de lotes).

j) En el caso de donantes de esperma la información mínima a consignar será:

1.º Nombre del establecimiento de tejidos de destino.

2.º Datos de identificación del donante.

3.º Fecha y hora de la obtención.

k) La información relativa al donante deberá ser archivada y protegida contra modificaciones no autorizadas, custodiada de forma apropiada y accesible para la autoridad competente, al menos hasta 30 años después del uso clínico o caducidad de las células o tejidos obtenidos.

1.5 Empaquetado.

1.5.1 Tras la extracción todas las células y tejidos serán empaquetados de forma que se minimicen los riesgos de contaminación y se asegure la temperatura requerida para preservar las características y propiedades biológicas y funcionales de las células y tejidos. Asimismo, el empaquetado debe impedir la contaminación de quienes lo llevan a cabo y quienes transportan los tejidos y las células.

1.5.2 Las células y tejidos empaquetados deberán ser transportados en contenedores adecuados para el transporte de material biológico y que mantenga su calidad y seguridad.

1.5.3 Las muestras de tejido o sangre que acompañen a las obtenidas para uso último con el fin de servir para ulteriores tests o determinaciones analíticas, deberán ir adecuadamente etiquetadas. En estas etiquetas debe figurar la identificación del donante y la información relativa al lugar y el momento en que se recogió el espécimen.

1.6 Etiquetado de los tejidos o células extraídos.

1.6.1 En los contenedores internos de células y/o tejidos para uso humano debe figurar una etiqueta que contenga, al menos, la siguiente información:

a) Código de identificación del donante.

b) Tipo de célula y/o tejido.

1.6.2 En el caso de que el contenedor lo permita, en virtud de sus dimensiones, deberá figurar además:

a) Fecha y hora de la obtención.

- b) Precauciones (si procede).
- c) Aditivos utilizados (si procede).
- d) En caso de donaciones directas debe identificarse el receptor.
- e) En caso de donaciones autólogas deberá figurar: «Sólo para uso autólogo».

1.7 Etiquetado del contenedor externo de transporte.–En el contenedor de transporte de las células y/o tejidos debe figurar una etiqueta donde se especifique la siguiente información:

- a) «Muestra biológica de células/tejidos-Manejar con cuidado».
- b) Identificación del establecimiento de tejidos de origen del tejido y/o grupo celular, incluyendo la dirección y el teléfono y la persona de contacto para cualquier contingencia.
- c) Identificación del establecimiento de tejidos de destino, incluyendo la dirección y el teléfono, así como la persona de contacto a quien hay que entregar el contenedor.
- d) Fecha y hora de inicio del transporte.
- e) Especificaciones para mantener las características biológicas de las células o tejidos durante el transporte (si procede).
- f) Especificaciones de almacenamiento si procede (i.e. NO CONGELAR).
- g) En caso de que los tejidos o células puedan verse afectados por los rayos X debe figurar claramente «NO IRRADIAR».
- h) En casos de productos que se conoce que son potencialmente contaminantes o de los que se desconocen los resultados de los tests serológicos debe especificarse: «RIESGO DE CONTAMINACIÓN BIOLÓGICA».
- i) En el caso de donaciones autólogas debe figurar claramente «Para uso autólogo exclusivamente».

2. Recepción del tejido y/o grupo celular en el establecimiento de tejidos.

2.1 Condiciones generales.–Cuando el tejido y/o grupo celular extraído llegue al establecimiento de tejidos, se llevará a cabo un procedimiento documentado de verificación de que el envío recibido cumple con todos los requisitos exigidos, tanto en este real decreto-ley como en las especificaciones del propio establecimiento de tejidos, en relación a las condiciones de transporte, de empaquetado y de etiquetado, y en relación a las muestras para ulteriores controles e información y documentación que deben acompañar a los tejidos y/o células.

El establecimiento de tejidos debe asegurar que los tejidos y/o células recibidos permanecen en cuarentena hasta que ellos mismos y toda la documentación acompañante haya sido objeto de los análisis, controles, inspecciones o verificaciones requeridos en este real decreto-ley y en las especificaciones del propio establecimiento. La revisión de la documentación, así como la consiguiente decisión sobre su aceptación, debe ser hecha por la persona autorizada o designada en el establecimiento de tejidos.

Cada establecimiento de tejidos debe tener un procedimiento documentado para asegurar que los envíos de tejidos y/o células recibidos que no cumplen con los requisitos establecidos, o cuya documentación está incompleta o que están a la espera de completar los resultados de la evaluación del donante, se almacenan de forma que no haya riesgo de contaminación para otros tejidos y/o células preservados, almacenados o procesados en el mismo establecimiento.

2.2 Registro de datos.–Los datos que se deben registrar en el establecimiento de tejidos (excepto en el caso de la donación de células reproductoras entre miembros de la pareja) serán, al menos, los siguientes:

a) Consentimiento o autorización para la extracción, donde se consigne el propósito de utilización (uso terapéutico o investigación o ambos) y cualquier instrucción específica para su destrucción cuando no se utilicen para el propósito con el que se obtuvieron.

b) Los relativos a la identificación del donante y sus características, incluyendo el tipo de donante y la causa de muerte, si procede, tal y como se ha descrito en la sección: «Documentación».

c) Los relativos a la historia clínica del donante y al procedimiento de extracción, tal y como se ha reseñado en el anexo correspondiente.

d) Los relativos a la exploración física del donante, los resultados de los tests de laboratorio o de cualquier otra prueba practicada al donante, incluyendo los de la necropsia en caso de haberse realizado.

e) El informe completo de evaluación del donante firmado por el responsable del proceso de evaluación y selección o persona autorizada.

f) Los relativos al procedimiento de extracción, tal y como se recoge en el anexo correspondiente, incluyendo el lugar de la extracción y la persona responsable.

g) Los tejidos y/o células que se reciben y sus características.

h) En caso de tejido autólogo, es necesario especificar además:

1.º Las características de la lesión o proceso patológico que se va a tratar.

2.º Alergias medicamentosas o a productos que puedan ser utilizados en la conservación y procesamiento.

2.2.1 En el caso de cultivos celulares para uso autólogo se consignará además la información sobre posibles alergias del receptor (i.e. antibióticos).

2.2.2 En el caso de las donaciones de células reproductoras fuera de la pareja habitual, se consignarán además los siguientes datos relativos a los donantes: talla, peso, raza, color de piel (pálido, moreno), color de ojos (marrón, verde, ámbar, azul, negro), color de pelo (rubio, castaño claro, castaño oscuro, pelirrojo, negro), textura de pelo (liso, ondulado, rizado), grupo sanguíneo y Rh.

2.2.3 En el caso de células reproductoras que van a ser utilizadas en el seno de la pareja habitual, los datos que se consignarán son:

a) Consentimiento/autorización para la extracción, donde se consigne el propósito de utilización (uso terapéutico/investigación o ambos) y cualquier instrucción específica para su destrucción cuando no se utilicen para el propósito con el que se obtuvieron.

b) Datos de identificación del donante: tipo de donante, edad, sexo, presencia de factores de riesgo y causa de la muerte en caso de donantes fallecidos.

c) Datos de identificación de la pareja: edad, sexo y presencia de factores de riesgo.

d) Lugar de la obtención del grupo celular.

e) Células o tejidos obtenidos y sus características más relevantes.

3. Requerimientos para la distribución directa al centro de implante de tejidos y/o células específicos.

Excepcionalmente la unidad de Coordinación Autonómica de Trasplantes y/o la Organización Nacional de Trasplantes podrá autorizar el envío directo de algunas células o tejidos específicos desde el centro donde se realiza la extracción al centro de implante para su uso inmediato. (i.e. células progenitoras hematopoyéticas, córneas, etc.). En todo caso se exigirán los requisitos especificados en estos anexos en cuanto a la identificación, extracción, empaquetado, envío, preservación y etiquetado.

ANEXO VI

Información mínima exigida en el sistema de trazabilidad de origen a destino de las células y tejidos humanos obtenidos para su aplicación en humanos

1. Información que debe guardar y custodiar el establecimiento de tejidos:

a) Identificación del centro, unidad u organismo de obtención autorizado.

b) Número identificativo único de donación.

c) Fecha de obtención.

d) Lugar de obtención.

e) Tipo de donación/obtención:

1.º Fallecido –Vivo.

2.º Multitejido –Tejido/grupo celular único.

3.º Alogénico –Autólogo.

f) Identificación del establecimiento de tejidos.

g) Tipo de tejido o grupo celular.

h) Número de lote, si procede.

i) Número de subpartición, si procede.

j) Fecha de caducidad.

k) Estatus del tejido/grupo celular:

1.º Disponible.

2.º Descartado.

3.º Cuarentena.

l) Descripción del producto células o tejido: origen, fases de procesamiento o transformación aplicadas, materiales y aditivos que han estado o están en contacto con las células o tejidos y que pueden afectar a su calidad y/o seguridad o cuya presencia debe tenerse en cuenta por razones de seguridad para las personas en las que se apliquen (ie. presencia de antibióticos y posibles reacciones alérgicas).

m) Etiquetado interno y externo del tejido o grupo celular.

n) Fecha de disponibilidad.

ñ) Identificación del centro o unidad de aplicación.

2. Información que debe guardar y custodiar el centro o unidad de aplicación:

a) Identificación del establecimiento de tejido proveedor.

b) Identificación del responsable de la unidad o centro de aplicación.

c) Tipo de tejido/grupo celular.

d) Identificación del producto.

e) Identificación del receptor o persona en la que se aplica el tejido o grupo celular.

f) Fecha de utilización, aplicación o en su caso descarte y causa de no utilización en este último supuesto.

ANEXO VII

Sistema de codificación de células y tejidos

1. Información contenida:

1. Identificación de la donación:

a) Identificación de la donación.

b) Identificación del establecimiento de tejidos.

2. Identificación del producto:

a) Código de producto básico.

b) Número de partición.

c) Fecha de caducidad.

5. Acciones correctivas y preventivas	
5.1 Descripción de las medidas puestas en marcha	
5.2 Otros coordinadores de trasplantes informados:	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (Precisar)
5.3 Otros responsables informados:	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (Precisar)
5.4 Otros equipos de trasplante informados:	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (Precisar)
5.5 Fecha de información a la Coordinación Autonómica: ____/____/____	
Fecha y firma del Coordinador que cumplimenta esta ficha	

Anexo V: Orden SSI/2057/2014, de 29 de octubre

Orden SSI/2057/2014, de 29 de octubre, por la que se modifican los anexos III, IV y V del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

La Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos, establecía requisitos básicos de calidad y seguridad para las células y tejidos humanos con el fin de garantizar un elevado nivel de protección de la salud humana.

Esta directiva, junto con la Directiva 2006/17/CE de la Comisión, de 8 de febrero de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos, y la Directiva 2006/86/CE de la Comisión, de 24 de octubre de 2006, por la que se aplica la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a los requisitos de trazabilidad, la notificación de las reacciones y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos, se incorporaron al Derecho español mediante el Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. Éste se redactó teniendo en cuenta, entre otras normas, la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

La Directiva 2012/39/UE de la Comisión, de 26 de noviembre de 2012, por la que se modifica la Directiva 2006/17/CE en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la realización de pruebas con células y tejidos humanos, permite un mejor abordaje de los riesgos en relación con el HTLV-I y actualiza los procedimientos de evaluación del donante de células reproductoras.

La presente orden transpone la Directiva 2012/39/UE de la Comisión, de 26 de noviembre de 2012, actualizando los anexos del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, en lo relativo a la prevalencia del HTLV y a la evaluación de los donantes de células reproductoras y mejora la adherencia a la Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, en lo relativo a la información que se ha de facilitar al donante vivo.

La orden se dicta en virtud de la disposición final tercera del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, y en su tramitación se ha oído a las comunidades autónomas y a las Ciudades de Ceuta y Melilla, a los sectores interesados y se ha sometido a informe previo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En su virtud, de acuerdo con el Consejo de Estado, dispongo:

Artículo único.

Modificación de los anexos III, IV y V del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención,

la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

Los anexos III, IV y V del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, quedan modificados según lo dispuesto en los siguientes apartados:

Uno. El punto 1.2. del apartado 1 del anexo III se sustituye por el texto siguiente:

«1.2. Los tests de anticuerpos anti HTLV I y II se deberán realizar en aquellos donantes que viven o que vienen de zonas con una elevada prevalencia de la enfermedad. También se realizarán en los donantes que sean parejas sexuales o hijos de personas que viven o vienen de zonas con elevada prevalencia de la enfermedad.»

Dos. Los puntos 2.3, 3.c), 3.f) y 3.h) del anexo IV quedan redactados del siguiente modo:

«2.3 Los tests de determinación de anticuerpos anti HTLV I y II se realizarán en donantes que viven o vienen de áreas con una elevada prevalencia de enfermedad o cuyas parejas sexuales o progenitores vengan o vivan en áreas de elevada prevalencia de enfermedad.»

«c) Se realizarán tests de determinación de anticuerpos anti HTLV I y II en aquellos donantes que viven o provienen de zonas con elevada prevalencia de enfermedad o cuyas parejas sexuales o progenitores viven o provienen de áreas con elevada prevalencia de enfermedad.»

«f) Se llevará a cabo una evaluación de la carga genética en relación a la existencia de genes autosómicos recesivos de acuerdo al conocimiento científico y a la prevalencia conocida en la etnia del donante.»

«h) Requerimientos básicos para la realización de tests biológicos.

Los tests biológicos se realizarán de acuerdo con lo especificado en los puntos 2.1. y 2.2. del anexo III:

1.º Las muestras de sangre se obtendrán en el momento de cada donación.

2.º Las muestras de esperma se mantendrán en cuarentena, al menos, 180 días, tras lo cual se repetirán los tests biológicos. Esta segunda evaluación se podrá evitar si la primera determinación se hizo mediante test de amplificación de ácidos nucleicos. Igualmente, se podrá evitar la segunda determinación de tests biológicos si en el proceso de transformación o manejo posterior las células van a sufrir un proceso validado de inactivación viral.»

Tres. Se añade el punto 2.7 al anexo IV, que queda redactado del siguiente modo:

«2.7 Cuando se trate de una donación por la pareja para uso diferido, las muestras de sangre deberán obtenerse en un plazo de tres meses antes de la

primera donación. Para nuevas donaciones por el mismo donante entre miembros de una pareja, las muestras de sangre deberán obtenerse en los siguientes veinticuatro meses tras la extracción de la muestra para uso diferido.»

Cuatro. El punto 1.1.c) del anexo V queda redactado del siguiente modo:

«c) Que, en el caso de donaciones de vivo, el donante ha entendido la información facilitada, se le ha informado de su derecho a recibir los resultados confirmados de las pruebas analíticas realizadas claramente explicados, ha tenido la oportunidad de preguntar sus dudas y ha obtenido respuestas satisfactorias, y que ha confirmado que la información que ha facilitado, con respecto a su historial clínico, es cierta hasta donde llega su conocimiento.»

Disposición final primera. Incorporación de derecho de la Unión Europea.

Mediante esta orden se incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2012/39/UE de la Comisión, de 26 de noviembre de 2012, por la que se modifica la Directiva 2006/17/CE en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la realización de pruebas con células y tejidos humanos.

Disposición final segunda. Entrada en vigor.

La presente orden entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Madrid, 29 de octubre de 2014.–La Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ana Mato Adrover.

Anexo VI: Donación de ovocitos: Documento Informativo

24



DONACIÓN DE OVOCITOS

DONACIÓN DE OVOCITOS

DOCUMENTO INFORMATIVO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

I. ¿En qué consiste?

La donación de óvulos es un acto altruista, confidencial, económicamente compensado en los términos que marca la ley, por el que una mujer cede sus óvulos a otra mujer o pareja para que puedan ser utilizados para tratamientos de reproducción asistida en mujeres en las que estén científica y clínicamente indicados.

II. ¿Cuándo está indicada?

Permitir el tratamiento en los casos en que la mujer tenga muy baja reserva ovárica, fracaso de técnicas de reproducción asistida con óvulos propios o riesgo de transmisión de algún defecto genético.

III. Procedimiento

La donación de óvulos comienza habitualmente con la **estimulación de los ovarios** mediante el uso de fármacos, cuya acción es similar a la de ciertas hormonas producidas por la mujer. La finalidad de este tratamiento es obtener el desarrollo de varios folículos, en cuyo interior se encuentran los óvulos. Con el fin de evitar la ovulación espontánea, se asocian otros tratamientos con acción hormonal.

El proceso de estimulación ovárica se controla habitualmente con **análisis en sangre de los niveles de ciertas hormonas ováricas** y/o **ecografías vaginales** que informan del número y tamaño de los **folículos** en desarrollo. Si se obtiene el desarrollo adecuado, se administran otros medicamentos para lograr la maduración final de los óvulos.

Muchos de los medicamentos utilizados son inyectables, y su presentación permite la autoadministración por la donante. Las dosis y pautas de administración se adaptan a las características clínicas de cada donante, y la respuesta al tratamiento puede ser variable. Ocasionalmente se utilizan de forma asociada otros tipos de medicamentos.

Los óvulos se extraen mediante **punción de los ovarios** y **aspiración** de los folículos, bajo visión ecográfica y por vía vaginal. Esta intervención es realizada habitualmente en régimen ambulatorio y requiere **anestesia** y observación posterior durante un período variable.

Los **óvulos** (ovocitos) obtenidos se preparan y clasifican en el laboratorio. El número de óvulos que se extraen en la punción, su madurez y calidad no puede predecirse con exactitud. Si se recuperase un elevado número de óvulos como consecuencia de una alta respuesta a la estimulación ovárica, algunos centros pueden destinar dichos óvulos a más de una receptora.

En cualquier caso, el Centro comunicará a la donante el número de descendientes generados, ya que el número máximo legalmente autorizado de hijos nacidos en España, generados con gametos de una misma donante, no deberá superior a seis.

IV. Requisitos generales para poder ser donante de óvulos

Las donantes deberán tener más de 18 años y menos de 35, buen estado de salud psicofísica, y plena capacidad de obrar, así como suscribir el correspondiente documento de consentimiento informado.

V. Admisión de la donante por el Centro. Sometimiento a estudios previos.

Firma de la interesada

1

El estado psicofísico de la candidata a donar ovocitos deberá ser evaluado mediante un protocolo de estudio que incluirá sus características físicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar, hasta donde sea posible, que no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia. Por esta razón la mujer que pretende donar ovocitos **deberá facilitar con absoluta veracidad los datos que le sean solicitados sobre sus antecedentes personales y familiares**. Asimismo, deberá autorizar que le sean practicados los análisis o exploraciones complementarias destinadas a descartar la existencia de enfermedades transmisibles.

Las pruebas a que se someterá la donante son:

- Entrevista personalizada y confidencial
- Revisión ginecológica con citología y ecografía
- Analítica general completa:
 - Grupo sanguíneo y RH
 - Hemograma
 - Bioquímica
 - Analítica hormonal
 - Serologías de hepatitis, sífilis y HIV
 - Valoración genética
 - Valoración psicológica

VI. Riesgos

Los principales riesgos de este procedimiento terapéutico son:

- 1) **Síndrome de hiperestimulación ovárica:** Consiste en una respuesta exagerada al tratamiento de estimulación del ovario o a las modificaciones hormonales derivadas del embarazo. En ocasiones, la respuesta ovárica es excesiva y se produce un desarrollo de gran número de folículos con aumento del tamaño ovárico y elevación considerable de la cantidad de estradiol en sangre.

Se clasifica en leve, moderada y severa, siendo esta última excepcional (menos de un 2 %) y se caracteriza por un aumento importante del tamaño de los ovarios, acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la función renal y/o hepática. En casos críticos se puede asociar a insuficiencia respiratoria o alteraciones de la coagulación.

Puede precisar hospitalización y tratamiento médico-quirúrgico.

- 2) **El consumo de tabaco y las alteraciones importantes del peso corporal** aumentan el riesgo de complicaciones durante el tratamiento, requieren adaptaciones en el tratamiento necesario para la estimulación ovárica y disminuyen la calidad de la respuesta.
- 3) **Riesgos psicológicos.** Pueden aparecer trastornos psicológicos como síntomas de ansiedad y síntomas depresivos.
- 4) **Riesgos de la anestesia** que se detallan en el consentimiento informado específico sobre esta cuestión.
- 5) **Otros riesgos y complicaciones** que se pueden producir:
 - a) Intolerancia o efectos secundarios propios de la medicación.
 - b) Infección abdominoperitoneal.
El riesgo de inoculación de gérmenes a la cavidad abdominal por vía vaginal es poco usual (0.3-0.5 %) por la utilización de una técnica quirúrgica estéril.
 - c) Hemorragia por punción accidental de vasos sanguíneos:
La hemorragia es la complicación más común que puede presentarse en la punción transvaginal. Solamente el 0.5% de estos sangrados son de carácter relevante. La

Firma de la interesada

2

mayoría de los sangrados secundarios a la punción ovárica suelen deberse a la existencia de posibles puntos sangrantes en vagina y se suelen solucionar mediante compresión sobre la zona durante unos minutos. Muy raramente se puede producir una laceración de la capsula ovárica con hemorragia intraperitoneal o la formación de hematomas retroperitoneales por punción accidental de vasos pélvicos que puedan precisar de un control estricto e incluso de valoración quirúrgica.

- d) Dolor abdominal que se evita con el empleo de sedación durante la punción ovárica transvaginal y de analgésicos en el postoperatorio inmediato.
- e) Punción de un asa intestinal u otra parte de la anatomía. Lesiones viscerales: son excepcionales, puede perforarse un asa intestinal. Normalmente, la perforación con la aguja de punción, dado su pequeño calibre, se resuelve espontáneamente con dieta absoluta y cobertura antibiótica profiláctica de amplio espectro.
- f) Torsión ovárica.
- g) Impotencia funcional e incapacidad laboral.
- h) Cancelación de la estimulación ovárica por ausencia o inadecuado desarrollo folicular o por excesiva respuesta a los tratamientos.
- i) No obtención de óvulos en la punción.

El hecho de donar óvulos no afecta a la futura fertilidad de la mujer donante.

VI. Riesgos Personalizados:

Las características médicas, sociales o laborales de cada paciente pueden suponer una modificación de los riesgos generales o aparición de riesgos específicos. En este caso serían:

VII. Compensación económica por los gastos y molestias (si procede)

Sin perjuicio de la condición altruista y no lucrativa de la donación de ovocitos, las donantes serán compensadas por las molestias y desplazamientos al Centro, así como por el tiempo dedicado a la donación.

VIII.- Aspectos legales a tener en cuenta en la donación de ovocitos

El marco jurídico regulador de la reproducción humana asistida está constituido fundamentalmente por la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. En esta norma se proclama que las técnicas tienen como objetivo principal la solución de los problemas de esterilidad humana, para facilitar la procreación, cuando otras terapéuticas se hayan descartado por inadecuadas o ineficaces.

La donación de gametos es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado. Tanto el banco de gametos, como los registros de donantes y de actividad de los centros, tienen obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de identidad de las donantes. Sin perjuicio de ello, las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de las donantes, que no incluya su identidad. Asimismo, en circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de las donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

La elección de las donantes sólo puede realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, y en ningún caso a petición de la receptora o la pareja. No obstante lo anterior, en todo caso el equipo médico deberá procurar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible con la mujer receptora. El número máximo autorizado de hijos nacidos en España que hubieran sido generados con gametos de un mismo donante no deberá ser nunca superior a seis. A los efectos del mantenimiento efectivo de este límite, las donantes deberán declarar en cada donación si han realizado otras previas, así como las condiciones de éstas, e indicar el momento y el centro en el que se hubieran realizado dichas donaciones.

La donación sólo será revocable cuando el donante precisase para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación aquéllos estén disponibles. Esta revocación implicaría

Firma de la interesada

3

la devolución por el donante de los gastos de todo tipo originados al centro receptor, por la crioconservación y mantenimiento de las muestras revocadas.

En todo caso, los centros autorizados podrán rechazar la donación cuando las condiciones psicofísicas del donante no sean las adecuadas. En el supuesto de que un donante no fuera aceptado como tal, tendrá derecho a conocer las razones que motivan su exclusión, garantizándose la confidencialidad y privacidad de la información.

Ni la mujer o pareja receptora ni su cónyuge, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada inseminación con contribución de donante, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación. Esta misma limitación afectará a las parejas heterosexuales no casadas cuando el varón hubiera firmado el consentimiento informado con anterioridad a la utilización de las técnicas

Los datos de identidad de las donantes deben custodiarse en el más estricto secreto y en clave en el banco de datos del centro y, según prevé la ley, en el Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

En _____ a _____ de _____ de _____

Firma
DNI:

Fdo. El Médico/a
DNI:

Firma de la interesada

4

Anexo VII: Donación de ovocitos: Consentimiento/Contrato



DONACION DE OVOCITOS CON FINES REPRODUCTIVOS

CONSENTIMIENTO/CONTRATO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

D^a _____ mayor de edad, con DNI. /pasaporte n^o _____, estado civil _____, y con domicilio en la ciudad de _____, calle _____ n^o _____ C.P. _____ País _____, con plena capacidad de obrar y para comprender el alcance de los tratamientos médicos, tomar decisiones y otorgar libremente el consentimiento para la práctica de dichos tratamientos (En adelante, LA DONANTE),
Y el Dr. _____ Médico Ginecólogo, colegiado n^o _____, y DNI n^o _____, en representación del _____ (en adelante, EL CENTRO).

Ambas partes se reconocen mutua capacidad legal para contratar y a tal efecto

EXPONEN:

1.- Libre iniciativa: LA DONANTE, que acredita ser mayor de edad y manifiesta tener buena salud psicofísica y plena capacidad de obrar, ha acudido libre y voluntariamente al centro y ha solicitado llevar a cabo una donación de ovocitos, con fines reproductivos, cuyo procedimiento se detalla:

- Comienza con la **estimulación de los ovarios** mediante el uso de fármacos, cuya acción es similar a la de ciertas hormonas producidas por la mujer. La finalidad de este tratamiento es obtener el desarrollo de varios folículos, en cuyo interior se encuentran los óvulos. Con el fin de evitar la ovulación espontánea se asocian otros tratamientos con acción hormonal.
- El proceso de estimulación ovárica, se controla habitualmente mediante **análisis en sangre de los niveles de ciertas hormonas ováricas** y/o con **ecografías vaginales** que informan del número y tamaño de los **folículos** en desarrollo. Obtenido el desarrollo adecuado, se administran otros medicamentos para lograr la maduración final de los óvulos.
- Muchos de los medicamentos utilizados son inyectables y su presentación permite la autoadministración por la donante. Las dosis y pautas de administración se adaptan a las características clínicas de cada donante y la respuesta al tratamiento puede ser variable. Ocasionalmente se utilizan de forma asociada otros tipos de medicamentos.
- Los óvulos se extraen mediante **punción de los ovarios** y **aspiración** de los folículos, bajo visión ecográfica y por vía vaginal. Esta intervención es realizada habitualmente en régimen ambulatorio y requiere **anestesia** y observación posterior durante un periodo variable.

2.- Compromiso: LA DONANTE se compromete a:

- Facilitar información veraz y completa sobre los aspectos relevantes para el proceso de estudio y tratamiento.
- Comunicar cualquier cambio que pudiera producirse en su situación personal, que pueda tener efecto sobre la donación.
- Cumplir las prescripciones de tratamiento.

3.- Gratuidad: LA DONANTE manifiesta entender y aceptar que la donación es un acto altruista y no tiene carácter lucrativo o comercial.

4.- Aspectos jurídicos

La donación de gametos está regulada en la Ley 14/2006, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida y en el R.D. 1301/2006 y en las directivas europeas sobre la materia.

Firma de la interesada

1

La donación de gametos es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado. Tanto el Centro, como los Registros Oficiales de donantes y de actividad de los centros, tienen obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes.

En la **donación con fines reproductivos** los ovocitos son donados a parejas estériles que los necesitan. La donación es **voluntaria, gratuita, anónima y altruista** y precisa de un **consentimiento escrito específico previo**. Las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de las donantes, que no incluya su identidad. En circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de las donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

La elección de los donantes sólo puede realizarla el equipo médico que aplica la técnica, y en ningún caso a petición de la receptora o la pareja. No obstante lo anterior, en todo caso el equipo médico deberá procurar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible con la mujer receptora.

Las donantes de las que procede el material genético han de tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico debe cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que incluya sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar que no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia.

El número máximo de hijos nacidos en España que pueden ser generados con gametos de un mismo donante no deberá ser superior a seis. A los efectos del mantenimiento efectivo de ese límite, los donantes deberán declarar en cada donación si han realizado otras previas, así como las condiciones de éstas, e indicar el momento y el centro en el que se hubieran realizado dichas donaciones. Será responsabilidad de cada centro o servicio que utilice gametos de donantes comprobar de manera fehaciente la identidad de los donantes, así como, en su caso, las consecuencias de las donaciones anteriores realizadas en cuanto a la generación de hijos nacidos previamente. A partir de la entrada en funcionamiento del Registro Nacional de Donantes, la comprobación de dichos datos podrá hacerse mediante consulta al registro correspondiente.

5.- Compensación: LA DONANTE percibirá la cantidad de _____ euros, en concepto de compensación por las molestias físicas, los gastos de desplazamiento y laborales que del acto de donación pudieran derivarse, sin que quepa cualquier otro tipo de retribución.

Dicha compensación económica resarcitoria se hará efectiva al término del tratamiento, entendiéndose por tal el día que se efectúa la punción folicular. EL CENTRO se reserva el derecho de revisar la cuantía de la compensación económica en caso de no efectuarse la punción folicular por razones ajenas a la voluntad de la DONANTE. Si la punción no se llevase a cabo por abandono, negligencia o mala fe de LA DONANTE, EL CENTRO podrá además exigir que ésta reembolse los gastos que de las exploraciones y tratamientos se hubiesen derivado

6.- Confidencialidad: LA DONANTE conoce que sus datos personales figuran en un registro de este centro y en el Registro Nacional, cuando exista, sólo accesible para el equipo clínico que la atiende y que se garantiza el anonimato, salvo por peligro cierto para la vida o la salud del hijo o cuando proceda con arreglo a las leyes procesales penales.

7.- Seguridad: EL CENTRO se compromete a velar por la salud de LA DONANTE, a lo largo del procedimiento, evitando, en la medida de lo posible, las complicaciones más frecuentes relacionadas con el procedimiento de donación, que son:

- **Síndrome de hiperestimulación ovárica:** En ocasiones, la respuesta ovárica al tratamiento es excesiva, se desarrolla un gran número de folículos, aumenta el tamaño ovárico y se eleva considerablemente la cantidad de estradiol en sangre. Además, el desarrollo de este síndrome tiene relación directa con la administración del fármaco necesario para la maduración final de los ovocitos (HCG). Se clasifica en leve, moderada y severa, siendo esta última excepcional (menos de un 2% de los casos) y se caracteriza por acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la función renal y/o hepática. En casos críticos se puede asociar a insuficiencia respiratoria o alteraciones de la coagulación.

Puede precisar hospitalización y tratamiento médico-quirúrgico.

Firma de la interesada

2

- **El consumo de tabaco y las alteraciones importantes del peso corporal** aumentan el riesgo de complicaciones durante el tratamiento, y con frecuencia obligan adaptar el tratamiento necesario para la estimulación ovárica.
- **Riesgos de la anestesia**, detallados en el consentimiento informado específico.
- **Riesgos psicológicos**. Pueden aparecer trastornos psicológicos como síntomas de ansiedad y síntomas depresivos.
- **Otros riesgos y complicaciones** que excepcionalmente se pueden producir:
 - a) Intolerancia o efectos secundarios de la medicación.
 - b) Infección peritoneal.
 - c) Hemorragia por punción accidental de vasos sanguíneos.
 - d) Punción de un asa intestinal u otra parte de la anatomía.
 - e) Dolor abdominal.
 - f) Impotencia funcional e incapacidad laboral.
 - g) Torsión ovárica.

La DONANTE se compromete a comunicar al CENTRO cualquier eventualidad médica relacionada con el procedimiento.

8.- Conformidad: LA DONANTE autoriza al Centro a:

- Aplicar las normas de buena practica clínica y las pruebas diagnósticas necesarias para determinar su idoneidad como donante de ovocitos, que serían:
 1. Hemograma, Bioquímica, Estudio de coagulación, Grupo/Rh.
 2. Serologías hepatitis B, C, HIV, sífilis.
 3. Evaluación de riesgo genético. En caso de ser necesario un análisis genético se le solicitará consentimiento informado específico, según lo dispuesto por la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.
 4. Valoración genética y psicológica
 5.
 6.
- Aplicar las medidas de diagnóstico y tratamiento necesarias para lograr que el procedimiento se desarrolle de la forma más eficaz y segura posible.
- Destinar los óvulos donados con fines reproductivos, en el marco establecido por la legislación actual, de forma inmediata (frescos) o tras su vitricación/desvitrificación.
- Trasladar los ovocitos a otro centro homologado para la realización de estas técnicas, con fines reproductivos, en el marco establecido por la legislación vigente.

9.- Información: LA DONANTE ha sido informada de cuantos aspectos clínicos, éticos y legales concurren en la donación y declara haber comprendido cuanto le ha sido explicado. Igualmente conoce la disposición del personal sanitario de este centro para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.

Asimismo, en este acto declara que lo dicho anteriormente es absolutamente cierto y que antes de esta donación ha realizado, finalizándolas o no, un número de _____ donaciones de óvulos y/o preembriones con fines reproductivos, en las siguientes fechas y centros:

Fecha:.....Centro.....
Fecha:.....Centro.....
Fecha:.....Centro.....

La DONANTE autoriza al CENTRO para verificar de forma fehaciente los datos anteriores, en los centros donde se realizaron las donaciones, así como la información clínica que pueda ser relevante para el desarrollo del procedimiento.

Firma de la interesada

10.- Revocabilidad: La donación solo será revocable en el supuesto de que LA DONANTE precisase para sí los óvulos donados, y a la fecha de solicitud formal de revocación éstos estuvieran disponibles. En ese caso, procederá la devolución por LA DONANTE de los gastos de todo tipo originados al CENTRO receptor.

AUTORIZO

A la aplicación de los procedimientos de tratamiento y control necesarios para ser sometida a un tratamiento destinado a la donación de ovocitos.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal, sus datos de carácter personal y sanitario quedarán registrados en un fichero propiedad del centro _____, pudiendo ser utilizados y cedidos única y exclusivamente a los efectos de la actuación encargada, gozando de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Todos los datos que se derivan del proceso quedarán reflejados en la correspondiente historia clínica, que será custodiada en las instalaciones de la entidad para garantizar su correcta conservación y recuperación.

NOTA: La clínica hará todo lo posible para mantener el almacenaje de las células/tejidos en condiciones óptimas, pero no se hará responsable de la pérdida de viabilidad de los mismos debido a desastres naturales u otras emergencias que estén fuera del control de la clínica. Debe conocer que sus espermatozoides podrían ser trasladados a una localización alternativa en caso de una situación de emergencia (inundaciones, disturbios, fuego, situaciones violentas-armas, amenazas/ataques terroristas, gas u otras explosiones, terremotos, etc...).

En....., a..... de.....20.....

Fdo.
(El Director del CENTRO o delegado)
D.N.I.

Fdo.
(LA DONANTE)
D.N.I.....

Firma de la interesada

4

Anexo VIII: Recepción de ovocitos: Documento Informativo



RECEPCIÓN DE OVOCITOS CON FINES REPRODUCTIVOS

DOCUMENTO INFORMATIVO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

I. ¿En qué consiste?

Es el procedimiento por el que se reciben ovocitos procedentes de una donante con fines reproductivos. Estos ovocitos son inseminados con espermatozoides procedentes de la pareja de la receptora o de donante de semen. Los embriones generados son transferidos al útero de la mujer receptora con el fin de lograr la gestación.

La recepción de ovocitos es un acto secreto, anónimo y destinado a que estos puedan ser utilizados para tratamientos de reproducción asistida en mujeres en los que estén científica y clínicamente indicados.

II. ¿Cuáles son las indicaciones?

Las indicaciones más frecuentes son:

- Fallo ovárico precoz, espontáneo o secundario a cirugía, quimioterapia y radioterapia.
- Disgenesias gonadales y otras alteraciones genéticas de dotación de gametos.
- Enfermedades genéticas maternas graves, con alto riesgo de transmisión y no susceptibles de prevención mediante otros procedimientos.
- Fracaso previo de técnicas de reproducción asistida por respuesta reiteradamente insuficiente a la estimulación ovárica.
- Fallo repetido de implantación embrionaria.

III. Procedimientos

El origen de los ovocitos donados puede ser:

- Ovocitos procedentes de una donante sometida a un procedimiento de estimulación ovárica simultáneo o no a la recepción.
- Ovocitos congelados y posteriormente donados.

El laboratorio deberá disponer de los **espermatozoides** procedentes de la pareja, o de un donante anónimo, en los casos que así proceda. Si se realiza **Fecundación in Vitro (FIV)**, los ovocitos y espermatozoides se cultivarán en el laboratorio en condiciones favorables para su fecundación. Si se realiza **Microinyección Espermática (ICSI)**, se inyectará un espermatozoide dentro de cada uno de los ovocitos maduros que se hayan recuperado.

Al día siguiente de la FIV o ICSI se determinará el número de **ovocitos fecundados o embriones**. Los embriones se mantendrán en el laboratorio por un periodo de 2 a 6 días tras los que se procederá a la transferencia embrionaria. Este proceso consiste en el depósito de los embriones en la cavidad uterina a través de la vagina. Es un procedimiento ambulatorio que no precisa anestesia ni ingreso.

La mujer receptora deberá realizar un tratamiento hormonal con el fin de preparar el útero adecuadamente para la implantación de los embriones. Los medicamentos empleados incluyen un prospecto que el paciente debe consultar, teniendo la posibilidad de solicitar al personal sanitario del Centro cualquier aclaración al respecto.

El número de embriones transferidos al útero no puede ser superior a tres, en un ciclo. Los pacientes recibirán del equipo biomédico la información necesaria para decidir el número de embriones que se deben transferir, con la intención de obtener el embarazo y evitar en lo posible la gestación múltiple.

Las técnicas habituales de reproducción pueden complementarse con otros procedimientos sobre los gametos o embriones destinados a mejorar la capacidad de implantación embrionaria (eclosión asistida, extracción de fragmentos, etc.).

Firma de los interesados

1

IV. Resultados

La recepción de ovocitos donados es la técnica de reproducción asistida más eficaz, ya que se basa en el uso de gametos procedentes de mujeres jóvenes y sin patología reproductiva, y por tanto, de alta calidad biológica. La probabilidad total de gestación tras cuatro ciclos de donación de ovocitos puede alcanzar el 90 %.

El Registro FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2011 refería unas tasas de embarazo del 49,3% por ciclo iniciado y 53,2% por transferencia.

Por otro lado, en un elevado número de ciclos con recepción de ovocitos donados se logra congelar embriones de calidad adecuada, cuya transferencia posterior incrementa la tasa de embarazo global por donación.

La posibilidad de embarazo derivado de la recepción de ovocitos donados depende fundamentalmente de la calidad de los embriones transferidos.

Sin embargo, hay que tener presente que no todas las donantes que inician el tratamiento logran el desarrollo folicular adecuado para ser sometidas a punción, y no todas las receptoras que se someten al tratamiento logran una preparación endometrial adecuada, lo que también afecta la probabilidad de gestación.

V. Riesgos

Los principales riesgos de este procedimiento terapéutico son:

- 1) **Embarazo múltiple:** En la recepción de ovocitos donados, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la edad de la donante, el número de embriones transferidos al útero y la calidad de los mismos. En pacientes jóvenes y con embriones de buena calidad, la conducta más recomendable es transferir menos de tres embriones en los primeros intentos. La transferencia de tres embriones queda reservada para pacientes de edad avanzada sin embriones de buena calidad, o ante fracaso de transferencias previas de menor número de embriones.

La gestación de dos o más fetos supone un aumento de los riesgos médicos para la madre y los niños, tales como incremento de la patología del embarazo, prematuridad, bajo peso al nacimiento y complicaciones neonatales severas. La gravedad de esta complicación se incrementa de manera paralela al número de fetos. La gestación múltiple se acompaña igualmente de un aumento de las dificultades sociales, económicas y laborales de los padres.

- 2) **Embarazo ectópico.** Consiste en la implantación del embrión fuera del útero, habitualmente en las trompas. Excepcionalmente puede coexistir con un embarazo situado en el útero. Se produce en un 3 % de los casos.
- 3) **Aborto:** La incidencia de abortos es discretamente superior a la correspondiente a la población general.
- 4) **Edad avanzada, el consumo de tabaco y las alteraciones importantes del peso corporal** aumentan el riesgo de complicaciones durante el tratamiento, embarazo y para la descendencia.
- 5) **Defectos congénitos y alteraciones cromosómicas** de los hijos: los datos actuales sugieren que en los niños nacidos de FIV/ICSI puede incrementarse ligeramente el riesgo de anomalías congénitas y cromosómicas. Por ello puede ser aconsejable realizar técnicas de diagnóstico prenatal como ecografías, amniocentesis o biopsia de corion.
- 6) **Estados hipertensivos de la gestación, preeclampsia y eclampsia.**
- 7) **Riesgos psicológicos.** Pueden aparecer trastornos psicológicos como síntomas de ansiedad y síntomas depresivos, tanto en el hombre como en la mujer. En algunos casos, pueden surgir dificultades en la relación de pareja (sexual y emocional) y niveles elevados de ansiedad en el período de espera entre la aplicación de la técnica y la confirmación de la consecución o no del embarazo, así como ante los fallos repetidos de la técnica. Los

Firma de los interesados

2

pacientes podrán contar, en caso de precisarlo, con apoyo emocional a través de un psicólogo clínico experto en reproducción

8) **Imposibilidad de transferencia** por:

- Ovocitos inmaduros o no adecuados para su inseminación.
- Ausencia de fecundación.
- No obtención de embriones normales o viables.
- Imposibilidad física de la transferencia por alteraciones anatómicas del útero.

VI. Riesgos Personalizados:

Las características médicas, sociales o laborales de cada paciente pueden suponer una modificación de los riesgos generales o aparición de riesgos específicos. En este caso serían:

VII. Información económica (si procede)

Los precios que rigen en este centro, se detallan en presupuesto adjunto, significándose la imposibilidad de concretar previamente de forma exacta el coste total, debido a que los tratamientos varían en cada paciente.

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

VIII. Aspectos legales relacionados con la recepción de ovocitos

1.- De carácter general

El marco jurídico regulador de la reproducción humana asistida está constituido básicamente por la Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Además, cuando se produce la intervención de donantes de gametos, son de aplicación las normas europeas sobre calidad y seguridad para las células reproductoras.

2.- Información para el caso de utilización de gametos o embriones procedentes de donante

La donación de gametos y embriones se lleva a cabo previa suscripción de un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado. Tanto el banco de gametos, como los registros de donantes y de actividad de los centros, tienen obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes.

De cara a la mujer receptora, la elección del donante sólo puede realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, y en ningún caso a petición de aquélla o de la pareja. No obstante lo anterior, en todo caso el equipo médico deberá procurar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible con la mujer receptora.

Los donantes de los que procede el material genético han de tener más de dieciocho (18) años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico debe cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que incluya sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar que no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia.

Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación, que se consideran como propios a todo efecto legal. De igual forma ocurrirá en estos casos con el varón no casado que hubiera firmado el consentimiento informado con anterioridad a la utilización de las técnicas.

Tanto la mujer receptora como los hijos que pudieran nacer tendrán derecho a obtener información general de los donantes que no incluya su identidad. Sólo excepcionalmente, en

Firma de los interesados

3

circunstancias extraordinarias que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo, o cuando proceda con arreglo a las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, siempre que dicha revelación sea indispensable para evitar el peligro o conseguir el fin legal propuesto. Esta revelación tendrá carácter restringido y no implicará en ningún caso publicidad de la identidad de los donantes, ni por supuesto alteración alguna de la filiación legal previamente establecida.

3.- Sobre el destino de los embriones sobrantes criopreservados

Los **embriones viables sobrantes** de un ciclo de Fecundación in Vitro se criopreservarán en nitrógeno líquido, pues no todos los embriones no transferidos son aptos para la congelación. El destino posterior de los embriones congelados puede ser:

- a) La utilización por la propia mujer o, en su caso, su cónyuge femenino.
- b) La donación con fines reproductivos.
- c) La donación con fines de investigación.
- d) El cese de su conservación sin otra utilización.

a) La **utilización por la propia mujer o su cónyuge** podrá efectuarse en cualquier momento mientras la mujer reúna los **requisitos clínicamente adecuados** para la realización de la técnica de reproducción asistida (lo que constituye el plazo máximo de conservación). En caso de pareja separada, si la mujer deseara utilizarlos para su reproducción personal habría de contar con el consentimiento del ex-marido para la nueva transferencia que hubiera de realizarse, ya que los hijos serían de ambos.

b) La **donación con fines reproductivos se puede llevar a cabo si la mujer no superaba los 35 años cuando se realizó la congelación** y los embriones pueden ser donados a mujeres o parejas estériles que los necesiten. La donación es **voluntaria, gratuita, anónima y altruista** y precisa de un **consentimiento escrito específico previo y actualización de serologías**. Las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. En circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

c) En la **donación con fines de investigación** los embriones se ceden de forma altruista para proyectos de investigación biomédica en centros especialmente autorizados y con proyectos concretos también autorizados. El ejercicio efectivo de esta opción conllevará la suscripción de un consentimiento adicional y específico en el que se expliquen los fines que se persigan con la investigación y sus implicaciones, y que hará referencia expresa también a la utilización de la técnica o técnicas concretas que vayan a aplicarse (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

d) El **cese de su conservación sin otra utilización**, que en el caso de los embriones y los ovocitos crioconservados sólo será aplicable una vez finalizado el **plazo máximo de conservación** establecido en la Ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados en los apartados anteriores. La crioconservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los embriones sobrantes se podrá prolongar hasta el momento en que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

4.- Obligación de renovación del consentimiento respecto de los embriones criopreservados

Cada **dos años** como mínimo se solicitará de la mujer o de la pareja progenitora la **renovación o modificación del consentimiento**. Si la mujer o pareja progenitora dejara de firmar la renovación periódica de su consentimiento, tras dos solicitudes consecutivas del centro realizadas de forma fehaciente (burofax con acuse de recibo, carta certificada con acuse de recibo, telegrama con acuse de recibo, carta notarial, etc.), los embriones **quedarán a disposición de este centro**, que podrá destinarlos a cualquiera de los fines citados en el apartado 3, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas, así como la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

Firma de los interesados

4

5. En relación con la posibilidad de tener un hijo póstumo

En caso de fallecimiento del varón, sólo podrá determinarse legalmente la filiación si el material reproductor de éste se encontrase en el útero de la mujer en la fecha de la muerte, excepto si el marido o el varón no unido por matrimonio hubiesen prestado su consentimiento en el documento de consentimiento informado de las técnicas, en escritura pública, testamento o documento de instrucciones previas, para que su material reproductor pueda ser utilizado en los doce meses siguientes a su fallecimiento para fecundar a su mujer. Este consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento con anterioridad a la realización de las técnicas.

Asimismo, previene la ley de reproducción que se entenderá otorgado el consentimiento del varón fallecido a la fecundación post mortem de su mujer (tanto si es pareja casada o no), cuando ésta hubiera estado sometida a un proceso de reproducción asistida ya iniciado para la transferencia de embriones constituidos con anterioridad a la fecha de fallecimiento del marido.

Desde el punto de vista médico, se considera iniciado el tratamiento cuando la paciente recibe la primera dosis de la medicación necesaria para el procedimiento.

IX. Alternativas ante el fracaso de la técnica

Si después de haber realizado varios tratamientos con recepción de ovocitos donados no se ha conseguido el embarazo, puede ser aconsejable adoptar, tras la oportuna reflexión, alguna de las siguientes alternativas:

- Volver a iniciar el tratamiento.
- Profundizar en estudios complementarios.
- Aplicar modificaciones a la técnica utilizada.
- Utilizar embriones donados.
- Desistir de los tratamientos de reproducción asistida.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. El/La Médico/a(Col.nº) Firma Paciente Firma Pareja
DNI:..... DNI:.....

Firma de los interesados 5

Anexo IX: Recepción de ovocitos: Consentimiento/Contrato



RECEPCION DE OVOCITOS CON FINES REPRODUCTIVOS

CONSENTIMIENTO/CONTRATO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

D^a. _____ mayor de edad, con DNI./pasaporte nº _____, estado civil _____, y D. _____ mayor de edad, con DNI./pasaporte nº _____, estado civil _____, y con domicilio en la ciudad de _____, calle _____ nº _____ C.P. _____ País _____, concurriendo como (matrimonio/pareja de hecho/mujer sola) _____ (en adelante LA PARTE RECEPTORA), y el Dr. _____ Médico Ginecólogo, colegiado nº _____, y DNI nº _____, en representación del _____ (en adelante, EL CENTRO).

Ambas partes se reconocen mutua capacidad legal para contratar y a tal efecto,

EXPONEN:

1) La información relativa a la técnica de reproducción asistida que se le va a realizar ha sido explicada ampliamente a LA PARTE RECEPTORA, así como el hecho de que dicha técnica implica contribución de ovocitos:

- Frescos
- Vitificados

previamente donados al centro por otra mujer, los cuales serán inseminados o microinyectados con:

- Con semen de la PAREJA.
- Con semen de DONANTE.

2) Que anteriormente a este acto, La PARTE RECEPTORA ha suscrito el "**Documento Informativo sobre Recepción de Ovocitos**", que he leído, comprendido y suscrito. En consecuencia, he recibido información sobre las siguientes cuestiones:

- Información y asesoramiento sobre la descongelación y utilización de ovocitos/tejido ovárico previamente criopreservados, en sus aspectos biológicos, jurídicos y éticos.
- La indicación, procedimiento, probabilidades de éxito, riesgos, contraindicaciones y complicaciones del tratamiento propuesto.
- La disposición del personal sanitario para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.
- La obligación de renovar o modificar periódicamente mi consentimiento respecto de los ovocitos/tejido ovárico criopreservados, así como de comunicar al centro cualquier cambio de domicilio o circunstancia personal que pueda afectar a su destino.
- Los posibles riesgos que se pueden derivar de la maternidad a una edad clínicamente inadecuada, tanto para la mujer durante el tratamiento y el embarazo, como para la descendencia.
- Información relativa a las condiciones económicas del tratamiento.

3) La indicación médica del tratamiento viene determinada en mi/nuestro caso por _____;

Firma de los interesados

1

- y dentro de las alternativas de tratamiento expuestas, he/hemos comprendido que la técnica más adecuada es la que aquí consiento/consentimos.
- 4) El equipo médico me/nos ha informado también de los siguientes riesgos relacionados con mis/nuestras circunstancias personales: _____.
 - 5) Autorizo/Autorizamos y consiento/consentimos la transferencia de un máximo de _____ (uno, dos ó tres) preembriones.
 - 6) Respecto a la posibilidad de generar preembriones viables sobrantes que no sean transferidos al útero en el mismo ciclo y **en base a nuestro proyecto reproductivo de futuro:** (marque lo que proceda)
 - Deseo/deseamos **que se generen TODOS los embriones posibles** como consecuencia de la inseminación o microinyección de todos los ovocitos obtenidos, asumiendo la obligación de congelar los embriones viables no transferidos, y consentimos la misma.
 - Deseo/deseamos **que se genere un NÚMERO LIMITADO de embriones**, consecuencia de la inseminación o microinyección de..... (número) ovocitos, asumiendo la obligación de congelar los embriones viables no transferidos. El resto de ovocitos serán:
 - Vitricados
 - Desechados
 - Deseo/deseamos **que NO se genere NINGÚN EMBRIÓN** que no vaya a ser transferido, por lo que autorizo/autorizamos la inseminación o microinyección de un máximo de..... (número) ovocitos. El resto de ovocitos serán:
 - Vitricados
 - Desechados
 - 7) Que de **no utilizarlos** en el futuro para mi/nuestro proyecto reproductivo, el destino que deseo/deseamos para los posibles embriones criopreservados es: (marcar lo que proceda)
 - donación con fines reproductivos (*si la mujer es ≤ 35 años*).
 - donación con fines de investigación (*en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer*).
 - cese de su conservación sin otra utilización al finalizar el plazo máximo de conservación (*cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida*).
- El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.**
- 8) Sin perjuicio de lo manifestado, mediante el presente documento se formaliza la donación de los citados ovocitos por parte del Centro a la PARTE RECEPTORA, a la que se recuerda también el carácter gratuito, secreto y anónimo de la donación de ovocitos y su naturaleza de acto voluntario, altruista y desinteresado.
 - 9) Asimismo, conforme previene el artículo 5.6 de la Ley 14/2006, se le informa expresamente acerca de la limitación del estudio de la donante originaria de los ovocitos, además de hacerle constar que a la misma se le realizaron los estudios previstos en la citada norma, dirigidos a excluir como donantes a quienes carezcan de buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar, así como de las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar, según el estado de los conocimientos de la ciencia y de la técnica existentes en el momento de su realización, que las donantes no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia.
 - 10) Por último, se le/les informa de que los datos de identidad de la donante son custodiados en el más estricto secreto y en clave en el banco de datos del Centro y, según prevé la ley, han de serlo también en el Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana. Este Registro Nacional consiste en un registro único

Firma de los interesados

2

ANEXO IX: RECEPCIÓN DE OVOCITOS: CONSENTIMIENTO/CONTRATO

RECEPCION DE OVOCITOS CON FINES REPRODUCTIVOS

formado por las bases de datos de cada centro o servicio autorizado por la Comunidad Autónoma respectiva, mediante su agregación en una Base Central administrada por el Ministerio de Sanidad y Consumo. En dicho Registro deben ser recogidos, tratados y custodiados en la más estricta confidencialidad, y de acuerdo con la normativa y de protección de datos vigente, los datos de los donantes y receptoras.

- De igual forma en la consulta médica he/hemos afirmado:
 - No padecer enfermedades congénitas, hereditarias o infecciosas transmisibles con riesgo grave para la posible descendencia.
 - No haber omitido o falseado ningún dato de tipo médico o legal que pudiera incidir en el tratamiento o sus consecuencias.
 - Comprometerme/Comprometernos a notificar al centro los cambios de circunstancias personales (defunción, separación, divorcio,...), así como obligarme/obligarnos a comunicar los cambios de domicilio en caso de existir preembriones congelados.
 - En el supuesto de cese de la actividad del Centro o cualquier otra circunstancia que lo aconseje, autorizo para que mi/nuestro material criopreservado sea trasladado a otro Centro o Institución debidamente autorizado, junto con la información necesaria para asegurar su trazabilidad, de lo que se me dará cumplida notificación.

ACEPTACIÓN DE LA DONACIÓN:

La PARTE RECEPTORA acepta del Centro la donación de ovocitos referida, y autoriza el empleo de los mismos en la técnica de reproducción asistida que ha admitido previamente.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal, sus datos de carácter personal y sanitario quedarán registrados en un fichero propiedad del centro _____ pudiendo ser utilizados y cedidos única y exclusivamente a los efectos de la actuación encargada, gozando de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Todos los datos que se derivan del proceso quedarán reflejados en la correspondiente historia clínica, que será custodiada en las instalaciones de la entidad para garantizar su correcta conservación y recuperación.

NOTA: La clínica hará todo lo posible para mantener el almacenaje de las células/tejidos en condiciones óptimas, pero no se hará responsable de la pérdida de viabilidad de los mismos debido a desastres naturales u otras emergencias que estén fuera del control de la clínica. Debe conocer que sus espermatozoides podrían ser trasladados a una localización alternativa en caso de una situación de emergencia (inundaciones, disturbios, fuego, situaciones violentas-armas, amenazas/ataques terroristas, gas u otras explosiones, terremotos, etc...).

En....., a..... de.....20.....

Fdo. El/La Médico/a(Col.nº) Firma Paciente Firma Pareja
DNI:..... DNI:.....

ANEXO para la pareja:

D _____, mayor de edad, provisto de DNI nº _____ en este acto presto mi consentimiento a que en el caso de que falleciera con anterioridad a que mi material reproductor se halle en el útero de Dña _____, pueda ésta, en los 12 meses siguientes a mi fallecimiento, proceder a fecundarse con el mismo, y que se determine la filiación del hijo nacido conmigo.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. D. _____

Firma del Médico:

Firma de los interesados

3

ANEXO para la VARIACIÓN del destino de los preembriones criopreservados

Dña _____, mayor de edad, provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____.

D. _____, mayor de edad, provisto de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____.

Utilización por la propia mujer.
 Donación con fines reproductivos (si la mujer es ≤ 35 años).
 Donación con fines de investigación (en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer).
 Cese de su conservación sin otra utilización una vez finalizado el plazo máximo de conservación (cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida).

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

En _____ a _____ de _____ de _____.

Fdo. Dña _____ Fdo. D _____

Firma del Médico:

ANEXO para la REVOCACION del presente consentimiento

Dña _____, mayor de edad, provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____.

D. _____, mayor de edad, provisto de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____.

en este acto solicito la SUSPENSIÓN de la aplicación de la técnica de reproducción asistida a la que me estoy sometiendo.

En _____ a _____ de _____ de _____.

Fdo. Dña _____ Fdo. D _____

Firma del Médico:

Firma de los interesados

Anexo X: FIV/ICSI

Consentimiento/Contrato



4

FECUNDACIÓN IN VITRO O MICROINYECCIÓN ESPERMÁTICA (FIV/ICSI), CON TRANSFERENCIA Y CONGELACIÓN EMBRIONARIA

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

Dña. _____
mayor de edad, con DNI/Pasaporte nº _____, estado civil _____, y
D/Dña. _____
mayor de edad, con DNI/Pasaporte nº _____, estado civil _____, y
con domicilio en la Ciudad de _____,
calle _____ nº _____ C.P. _____
País _____, concurrendo como (matrimonio/pareja de hecho/mujer
sin pareja) _____

DECLARO/DECLARAMOS:

- 1) Tener plena capacidad de obrar.
- 2) En este acto, de manera libre, consciente y expresa, presto/prestamos nuestro consentimiento escrito a la utilización de técnicas de reproducción asistida:
 - Con semen de la PAREJA.
 - Con semen de DONANTE.
- 3) Haber recibido, anteriormente a este acto, información verbal y escrita, esta última a través del "**Documento Informativo sobre Fecundación In Vitro o Microinyección Espermática (FIV/ICSI), con Transferencia Embrionaria y Congelación de Embriones**", el cual ha sido leído, comprendido y suscrito. En consecuencia, he/hemos recibido información sobre las siguientes cuestiones:
 - Información y asesoramiento sobre las técnicas de reproducción asistida en sus aspectos biológicos, jurídicos y éticos. En caso de utilizar semen de donante, también sobre su utilización y en especial, sobre la relevancia jurídica de la firma de este consentimiento informado por el marido o varón no casado en orden a la determinación con el mismo de la filiación paterna respecto de la descendencia que se consiga, que será considerada legalmente como propia a todos los efectos.
 - La indicación, procedimiento, probabilidades de éxito, riesgos, contraindicaciones y complicaciones del tratamiento propuesto y de la medicación empleada.
 - La disposición del personal sanitario para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.
 - Los destinos de los posibles embriones viables que quedarán criopreservados en el banco del centro por no haber sido transferidos al útero en el ciclo de tratamiento.
 - Los posibles riesgos que se pueden derivar de la maternidad a una edad clínicamente inadecuada, tanto para la mujer durante el tratamiento y el embarazo, como para la descendencia.
 - La obligación de renovar o modificar periódicamente nuestro consentimiento respecto de los embriones criopreservados, así como de comunicar al centro cualquier cambio de domicilio o circunstancia personal que pueda afectar a su destino (separación, fallecimiento o incapacidad sobrevenida de uno de los cónyuges, etc.).
 - Información relativa a las condiciones económicas del tratamiento.
- 4) Que, según el equipo médico, para mi/nuestro proyecto reproductivo, es adecuado un tratamiento de reproducción asistida a través de la técnica denominada:

Firma de los interesados

1

- _____ (FIV/ICSI) y dentro de las alternativas de tratamiento expuestas, he/hemos comprendido que la técnica más adecuada en nuestro caso es la que aquí consentimos.
- 5) Conocer que, en cualquier momento anterior a la transferencia embrionaria, puedo/podemos pedir que se suspenda la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, y que dicha petición deberá atenderse.
- 6) El equipo médico me/nos ha informado también de los siguientes riesgos relacionados con nuestras circunstancias personales: _____
Además, he/hemos sido informado/s de la conveniencia de consultar el prospecto de los medicamentos prescritos para conocer con más detalle los posibles riesgos asociados a su utilización, sin perjuicio de poder también solicitar las aclaraciones adicionales que estime convenientes al equipo médico.
- 7) Autorizo/Autorizamos y consiento/consentimos la transferencia de un máximo de _____ (uno, dos ó tres) embriones.
- 8) Respecto a la posibilidad de generar embriones que no vayan a ser transferidos al útero en el mismo ciclo y **en base a nuestro proyecto reproductivo de futuro**: (marque lo que proceda)
- Deseo/deseamos **que se generen TODOS los embriones posibles** como consecuencia de la inseminación o microinyección de todos los ovocitos obtenidos, asumiendo la obligación de congelar los embriones viables no transferidos, y consentimos la misma.
 - Deseo/deseamos **que se genere un NÚMERO LIMITADO de embriones**, consecuencia de la inseminación o microinyección de..... (número) ovocitos, asumiendo la obligación de congelar los embriones viables no transferidos. El resto de ovocitos serán:
 - Vitrificados
 - Desechados
 - Deseo/deseamos **que NO se genere NINGÚN EMBRIÓN** que no vaya a ser transferido, por lo que autorizo/autorizamos la inseminación o microinyección de un máximo de..... (número) ovocitos. El resto de ovocitos serán:
 - Vitrificados
 - Desechados
- 9) Que de **no utilizarlos** en el futuro para mi/nuestro proyecto reproductivo, el destino que deseo/deseamos para los posibles embriones criopreservados es: (marcar lo que proceda)
- donación con fines reproductivos (*si la mujer es ≤ 35 años*).
 - donación con fines de investigación (*en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer*).
 - cese de su conservación sin otra utilización al finalizar el plazo máximo de conservación (*cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida*).
- El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.**
- 10) He/Hemos comprendido toda la información que considero/consideramos adecuada y suficiente, por parte del Dr./Dra._____.
- 11) De igual forma en la consulta médica he/hemos afirmado:
- No padecer enfermedades congénitas, hereditarias o infecciosas transmisibles con riesgo grave para la posible descendencia.
 - No haber omitido o falseado ningún dato de tipo médico o legal que pudiera incidir en el tratamiento o sus consecuencias.

Firma de los interesados

2

ANEXO X: FIV/ICSI CONSENTIMIENTO/CONTRATO

FECUNDACIÓN IN VITRO O MICROINYECCIÓN ESPERMÁTICA (FIV/ICSI), CON TRANSFERENCIA Y CONGELACIÓN EMBRIONARIA

- Comprometerme/Comprometernos a notificar al centro los cambios de circunstancias personales (defunción, separación, divorcio,...).
- Obligarme/Obligarnos a comunicar los cambios de domicilio en caso de existir embriones congelados.

Y una vez debidamente informada/os,

AUTORIZO/AUTORIZAMOS:

A la aplicación de los procedimientos de tratamiento y control necesarios para el tratamiento de Fecundación in Vitro (FIV) / Microinyección Espermática (ICSI), transferencia de embriones y congelación embrionaria si procede.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal, sus datos de carácter personal y sanitario quedarán registrados en un fichero propiedad del centro _____, pudiendo ser utilizados y cedidos única y exclusivamente a los efectos de la actuación encargada, gozando de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Todos los datos que se derivan del proceso quedarán reflejados en la correspondiente historia clínica, que será custodiada en las instalaciones de la entidad para garantizar su correcta conservación y recuperación.

NOTA: La clínica hará todo lo posible para mantener el almacenaje de las células/tejidos en condiciones óptimas, pero no se hará responsable de la pérdida de viabilidad de los mismos debido a desastres naturales u otras emergencias que estén fuera del control de la clínica. Debe conocer que sus embriones podrían ser trasladados a una localización alternativa en caso de una situación de emergencia (inundaciones, disturbios, fuego, situaciones violentas -armas-, amenazas/ataques terroristas, gas u otras explosiones, terremotos, etc.).

En _____ a _____ de _____ de 20 _____

Fdo. Fdo.
D.N.I. D.N.I.

Fdo.

D.N.I.

(El Director del CENTRO o delegado)

ANEXO para el esposo/pareja o para el varón no casado:

D _____, mayor de edad, provisto de DNI nº _____ en este acto presto mi consentimiento a que en el caso de que falleciera con anterioridad a que mi material reproductor se halle en el útero de Dña _____, pueda ésta, en los 12 meses siguientes a mi fallecimiento, proceder a fecundarse con el mismo, y que se determine la filiación del hijo nacido conmigo.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. D/Dª _____

Firma del Médico

Firma de los interesados

3

ANEXO para la VARIACIÓN del destino de los embriones criopreservados

Dña _____, mayor de edad, provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____,

D. _____, mayor de edad, provisto de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____,

en este acto solicitamos la modificación del destino de nuestros embriones sobrantes / criopreservados y consentimos en que el nuevo destino sea:

- Utilización por la propia mujer.
- Donación con fines reproductivos (*si la mujer es ≤ 35 años*).
- Donación con fines de investigación (*en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer*).
- Cese de su conservación sin otra utilización una vez finalizado el plazo máximo de conservación (*cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida*).

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

En _____ a ____ de _____ de _____

Fdo. Dña _____ Fdo. D _____

Firma del Médico:

ANEXO para la REVOCACION del presente consentimiento

D/Dña _____, mayor de edad, provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____, en este acto solicito la SUSPENSIÓN de la aplicación de la técnica de reproducción asistida a la que me estoy sometiendo.

Fdo. D/Dña _____

Firma del Médico:

Firma de los interesados

Anexo XI: Recepción de embriones donados: Documento Informativo

RECEPCIÓN DE EMBRIONES DONADOS CON FINES REPRODUCTIVOS

DOCUMENTO INFORMATIVO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

I. ¿En qué consiste?

Es el procedimiento de recepción de embriones previamente criopreservados y procedentes de una donación. Estos embriones son transferidos al útero de la mujer receptora con el fin de lograr la gestación.

La recepción de embriones donados es un acto secreto, anónimo y destinado a que los embriones puedan ser utilizados para tratamientos de reproducción asistida en mujeres en los que estén científica y clínicamente indicados.

II. ¿Cuáles son las indicaciones?

Las indicaciones más frecuentes son:

- Fallo ovárico precoz, espontáneo o secundario a cirugía, quimio y radioterapia.
- Disgenesias gonadales y otras alteraciones genéticas de dotación de gametos.
- Enfermedades genéticas graves, con alto riesgo de transmisión y no susceptibles de prevención mediante otros procedimientos.
- Fracaso previo de técnicas de reproducción asistida.
- Fallo repetido de implantación embrionaria.
- Otras

III. Procedimientos

Los embriones utilizados proceden de ciclos de FIV, se encuentran congelados y han sido donados con este fin.

La mujer receptora recibe un tratamiento hormonal que prepara el útero para la transferencia embrionaria, que consiste en el depósito de los embriones en la cavidad uterina a través de la vagina. Es un procedimiento ambulatorio que no precisa anestesia ni ingreso. Los medicamentos empleados incluyen un prospecto que el paciente debe consultar, teniendo la posibilidad de solicitar al personal sanitario del Centro cualquier aclaración al respecto.

El número de embriones transferidos al útero no puede ser superior a tres en un ciclo. Los pacientes recibirán del equipo biomédico la información necesaria para decidir el número de embriones que se deben transferir, con la intención de obtener el embarazo y evitar en lo posible la gestación múltiple.

IV. Resultados

La recepción de embriones donados es una técnica de reproducción asistida cuya probabilidad de gestación por ciclo está alrededor del 20-40%. El Registro FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2011 refería unas tasas de embarazo del 34,9% por ciclo de descongelación y 38,8% por transferencia. La posibilidad de embarazo derivado de la recepción de embriones donados depende fundamentalmente de la calidad de los embriones transferidos.

V. Riesgos

Los principales riesgos de este procedimiento terapéutico son:

- 1) **Embarazo múltiple:** En la recepción de embriones donados, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con el número de embriones transferidos al útero y la calidad de los mismos. En pacientes jóvenes y con embriones de buena calidad, la conducta más recomendable es transferir menos de tres embriones en los primeros intentos.

Firma de los interesados

1

La gestación de dos o más fetos supone un aumento de los riesgos médicos para la madre y los niños, tales como incremento de la patología del embarazo, prematuridad, bajo peso al nacimiento y complicaciones neonatales severas. La gravedad de esta complicación se incrementa de manera paralela al número de fetos. La gestación múltiple se acompaña igualmente de un aumento de las dificultades sociales, económicas y laborales de los padres.

- 2) **Embarazo ectópico.** Consiste en la implantación del embrión fuera del útero, habitualmente en las trompas. Excepcionalmente puede coexistir con un embarazo situado en el útero. Se produce en un 3% de los casos.
- 3) **Aborto:** La tasa de abortos es ligeramente superior a la que corresponde a la población general.
- 4) **Edad avanzada, el consumo de tabaco y las alteraciones importantes del peso corporal** aumentan el riesgo de complicaciones durante el tratamiento, embarazo y para la descendencia.
- 5) **Defectos congénitos y alteraciones cromosómicas.** No existen evidencias de que la congelación incremente el riesgo habitual de anomalías congénitas o cromosómicas, observadas en los tratamientos de FIV e ICSI.
- 6) **Estados hipertensivos de la gestación, preeclampsia y eclampsia.**
- 7) **Riesgos psicológicos.** Pueden aparecer trastornos psicológicos como síntomas de ansiedad y síntomas depresivos, tanto en el hombre como en la mujer. En algunos casos, pueden surgir dificultades en la relación de pareja (sexual y emocional) y niveles elevados de ansiedad en el período de espera entre la aplicación de la técnica y la confirmación de la consecución o no del embarazo, así como ante los fallos repetidos de la técnica.
- 8) **Imposibilidad de transferencia por:**
 - No supervivencia embrionaria tras la descongelación.
 - Imposibilidad física de la transferencia por alteraciones anatómicas del útero.
 - Desarrollo endometrial insuficiente o inadecuado.

VI. Riesgos Personalizados:

Las características médicas, sociales o laborales de cada paciente pueden suponer una modificación de los riesgos generales o aparición de riesgos específicos. En este caso serían: _____

VII. Información económica (si procede)

Los precios que rigen en este centro se detallan en presupuesto adjunto, significándose la imposibilidad de concretar previamente de forma exacta el coste total, debido a que los tratamientos varían en cada paciente.

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

VIII. Aspectos legales relacionados con la utilización de embriones procedentes de donante.

1.- De carácter general

El marco jurídico regulador de la reproducción humana asistida está constituido básicamente por la Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

2.- Información para el caso de utilización de gametos o embriones procedentes de donante

La donación de gametos y embriones es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado. Tanto el banco de gametos, como los

Firma de los interesados

2

registros de donantes y de actividad de los centros, tienen obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes.

Sin perjuicio de ello, las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. Asimismo, en circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

La elección de los donantes sólo puede realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, y en ningún caso a petición de la receptora o la pareja. No obstante lo anterior, en todo caso el equipo médico deberá procurar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible con la mujer receptora.

Los donantes de los que procede el material genético han de tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico debe cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que incluya sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar que no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia.

Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación, por lo que legalmente se consideran como propios a todos los efectos. De igual forma ocurrirá en estos casos con el varón no casado que hubiera firmado el consentimiento informado con anterioridad a la utilización de las técnicas.

3.- Sobre el destino de los embriones sobrantes criopreservados

Los **embriones viables sobrantes** de un ciclo de Fecundación in Vitro se criopreservarán en nitrógeno líquido, pues no todos los embriones no transferidos son aptos para la congelación. El destino posterior de los embriones congelados puede ser:

- a) La utilización por la propia mujer o, en su caso, su cónyuge femenino.
- b) La donación con fines reproductivos.
- c) La donación con fines de investigación.
- d) El cese de su conservación sin otra utilización.

a) La **utilización por la propia mujer o su cónyuge** podrá efectuarse en cualquier momento mientras la mujer reúna los **requisitos clínicamente adecuados** para la realización de la técnica de reproducción asistida (lo que constituye el plazo máximo de conservación). En caso de pareja separada, si la mujer deseara utilizarlos para su reproducción personal habría de contar con el consentimiento del ex-marido para la nueva transferencia que hubiera de realizarse, ya que los hijos serían de ambos.

b) La **donación con fines reproductivos se puede llevar a cabo si la mujer no superaba los 35 años cuando se realizó la congelación** y los embriones pueden ser donados a mujeres o parejas estériles que los necesiten. La donación es **voluntaria, gratuita, anónima y altruista** y precisa de un **consentimiento escrito específico previo y actualización de serologías**. Las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. En circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

c) En la **donación con fines de investigación** los embriones se ceden de forma altruista para proyectos de investigación biomédica en centros especialmente autorizados y con proyectos concretos también autorizados. El ejercicio efectivo de esta opción conllevará la suscripción de un consentimiento adicional y específico en el que se expliquen los fines que se persigan con la investigación y sus implicaciones, y que hará referencia expresa también

a la utilización de la técnica o técnicas concretas que vayan a aplicarse (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

d) El **cese de su conservación sin otra utilización**, que en el caso de los embriones y los ovocitos criopreservados sólo será aplicable una vez finalizado el **plazo máximo de conservación** establecido en la Ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados en los apartados anteriores. La criopreservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los embriones sobrantes se podrá prolongar hasta el momento en que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

4.- Obligación de renovación del consentimiento respecto de los embriones criopreservados

Cada **dos años** como mínimo se solicitará de la mujer o de la pareja progenitora la **renovación o modificación del consentimiento**. Si la mujer o pareja progenitora dejara de firmar la renovación periódica de su consentimiento, tras dos solicitudes consecutivas del centro realizadas de forma fehaciente (burofax con acuse de recibo, carta certificada con acuse de recibo, telegrama con acuse de recibo, carta notarial, etc.), los embriones **quedarán a disposición de este centro**, que podrá destinarlos a cualquiera de los fines citados en el apartado 3, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas, así como la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

5. En relación con la posibilidad de tener un hijo póstumo

En caso de fallecimiento del varón, sólo podrá determinarse legalmente la filiación si el material reproductor de éste se encontrase en el útero de la mujer en la fecha de la muerte, excepto si el marido o el varón no unido por matrimonio hubiesen prestado su consentimiento en el documento de consentimiento informado de las técnicas, en escritura pública, testamento o documento de instrucciones previas, para que su material reproductor pueda ser utilizado en los doce meses siguientes a su fallecimiento para fecundar a su mujer. Este consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento con anterioridad a la realización de las técnicas.

Asimismo, previene la ley de reproducción que se entenderá otorgado el consentimiento del varón fallecido a la fecundación post mortem de su mujer (tanto si es pareja casada o no), cuando ésta hubiera estado sometida a un proceso de reproducción asistida ya iniciado para la transferencia de embriones constituidos con anterioridad a la fecha de fallecimiento del marido.

IX. Alternativas ante el fracaso de la técnica

- Volver a iniciar el tratamiento.
- Profundizar en estudios complementarios.
- Aplicar modificaciones a la técnica utilizada.
- Desistir de los tratamientos de reproducción asistida.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. El/La Médico/a(Col.nº

) Firma Paciente

Firma Pareja

DNI:..... DNI:.....

Firma de los interesados

4

Anexo XII: Recepción de embriones donados: Contrato



RECEPCION DE EMBRIONES DONADOS CON FINES REPRODUCTIVOS

CONTRATO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

D^a. _____ mayor de edad, con DNI./pasaporte n^o _____, estado civil _____, y D. _____ mayor de edad, con DNI./pasaporte n^o _____, estado civil _____, y con domicilio en la ciudad de _____, calle _____ n^o _____ C.P. _____ País _____, concurriendo como (matrimonio/pareja de hecho/mujer sola) _____ (en adelante LA PARTE RECEPTORA).

Y el Dr. _____ Médico Ginecólogo, colegiado n^o _____, y DNI n^o _____, en representación del _____ (en adelante, EL CENTRO).

Ambas partes se reconocen mutua capacidad legal para contratar y a tal efecto,

EXPONEN:

- 1) La información relativa a la técnica de reproducción asistida que se le va a realizar ha sido explicada ampliamente a LA PARTE RECEPTORA, así como el hecho de que dicha técnica implica contribución de embriones previamente donados al centro por otra mujer, y está científica y clínicamente indicada.
- 2) Que anteriormente a este acto, La PARTE RECEPTORA ha suscrito el "**Documento Informativo sobre Recepción de Embriones**", que he leído, comprendido y suscrito. En consecuencia, he recibido información sobre las siguientes cuestiones:
 - Información y asesoramiento sobre la descongelación y utilización de los embriones previamente criopreservados, en sus aspectos biológicos, jurídicos y éticos.
 - La indicación, procedimiento, probabilidades de éxito, riesgos, contraindicaciones y complicaciones del tratamiento propuesto.
 - La disposición del personal sanitario para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.
 - La obligación de renovar o modificar periódicamente mi consentimiento respecto de los embriones criopreservados, así como de comunicar al centro cualquier cambio de domicilio o circunstancia personal que pueda afectar a su destino.
 - Los posibles riesgos que se pueden derivar de la maternidad a una edad clínicamente inadecuada, tanto para la mujer durante el tratamiento y el embarazo, como para la descendencia.
 - Información relativa a las condiciones económicas del tratamiento.
- 3) La indicación médica del tratamiento viene determinada en mi/nuestro caso por _____; y dentro de las alternativas de tratamiento expuestas, he/hemos comprendido que la técnica más adecuada es la que aquí consiento/consentimos.
- 4) El equipo médico me/nos ha informado también de los siguientes riesgos relacionados con mis/nuestras circunstancias personales: _____.
- 5) Autorizo/Autorizamos y consiento/consentimos la transferencia de un máximo de _____ (uno, dos ó tres) embriones.

- 6) Que de **no utilizarlos** en el futuro para nuestro proyecto reproductivo común, el destino que deseáramos para los posibles preembriones congelados sobrantes sería: (marcar lo que proceda)
- donación con fines reproductivos (si la mujer no superaba los 35 años cuando la congelación).
 - donación con fines de investigación (en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer).
 - cese de su conservación sin otra utilización al finalizar el plazo máximo de conservación (cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida).

El coste económico del mantenimiento de los ovocitos o embriones criopreservados, si los hubiera, deberá ser asumido por la paciente/los pacientes, independientemente de la elección sobre el destino de los mismos y durante el tiempo en que estos se encuentren depositados en el Centro Médico.

- 7) Sin perjuicio de lo manifestado, mediante el presente documento se formaliza la donación de los citados embriones por parte del Centro a la PARTE RECEPTORA, a la que se recuerda también el carácter gratuito, secreto y anónimo de la donación de embriones y su naturaleza de acto voluntario, altruista y desinteresado.
- 8) Asimismo, conforme previene la Ley 14/2006, se le informa expresamente acerca de la limitación del estudio de la pareja originaria de los embriones, además de hacerle constar que a la misma se le realizaron los estudios previstos en la citada norma.
- 9) Por último, se le/les informa de que los datos de identidad de los donantes son custodiados en el más estricto secreto y en clave en el banco de datos del Centro y, según prevé la ley, han de serlo también en el Registro Nacional de Donantes de Gametos y Embriones con fines de reproducción humana. Este Registro nacional consiste en un registro único formado por las bases de datos de cada centro o servicio autorizado por la Comunidad Autónoma respectiva, mediante su agregación en una Base Central administrada por el Ministerio de Sanidad y Consumo. En dicho Registro deben ser recogidos, tratados y custodiados en la más estricta confidencialidad, y de acuerdo con la normativa y de protección de datos vigente, los datos de los donantes y receptoras.

ACEPTACIÓN DE LA DONACIÓN:

La PARTE RECEPTORA acepta del Centro la donación de embriones referida, y autoriza el empleo de los mismos en la técnica de reproducción asistida que ha admitido previamente.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal, mis datos de carácter personal y sanitario quedarán registrados en un fichero propiedad del centro _____, pudiendo ser utilizados y cedidos única y exclusivamente a los efectos de la actuación encargada, gozando de los derechos de acceso, rectificación y cancelación. Todos los datos que se derivan del proceso quedarán reflejados en la correspondiente historia clínica, que será custodiada en las instalaciones de la entidad para garantizar su correcta conservación y recuperación.

NOTA: La clínica hará todo lo posible para mantener el almacenaje de las células/tejidos en condiciones óptimas, pero no se hará responsable de la pérdida de viabilidad de los mismos debido a desastres naturales u otras emergencias que estén fuera del control de la clínica. Debe conocer que sus espermatozoides podrían ser trasladados a una localización alternativa en caso de una situación de emergencia (inundaciones, disturbios, fuego, situaciones violentas-armas, amenazas/ataques terroristas, gas u otras explosiones, terremotos, etc...).

En....., a..... de.....20.....

Fdo.
(El Director del CENTRO o delegado)
D.N.I.

Fdo.
(LA PARTE RECEPTORA)
D.N.I.....

ANEXO XII: RECEPCIÓN DE EMBRIONES DONADOS: CONTRATO

RECEPCION DE EMBRIONES CON FINES REPRODUCTIVOS

ANEXO para la pareja:

D. _____, mayor de edad, provisto de DNI nº _____ en este acto presto mi consentimiento a que en el caso de que falleciera con anterioridad a que mi material reproductor se halle en el útero de Dña _____, pueda ésta, en los 12 meses siguientes a mi fallecimiento, proceder a fecundarse con el mismo, y que se determine la filiación del hijo nacido conmigo.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. D. _____

Firma: _____

ANEXO para la VARIACIÓN del destino de los preembriones criopreservados

Dña _____, mayor de edad, provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____.

D. _____, mayor de edad, provisto de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____,

en este acto solicitamos la modificación del destino de nuestros preembriones sobrantes / criopreservados y consentimos en que el nuevo destino sea:

- Utilización por la propia mujer.
- Donación con fines reproductivos (*si la mujer no superaba los 35 años cuando la congelación*).
- Donación con fines de investigación (*en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer*).
- Cese de su conservación sin otra utilización una vez finalizado el plazo máximo de conservación (*cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida*).

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. Dña _____ Fdo. D. _____

Firma del Médico: _____

ANEXO para la REVOCACION del presente consentimiento

D/DÑA _____, mayor de edad,
provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza
_____ de _____, en este
acto solicito la SUSPENSION de la aplicación de la técnica de reproducción asistida a la que
me estoy sometiendo.

Fdo. D/Dña _____

Firma del Médico:

Anexo XIII: Descongelación y transferencia de embriones propios: Contrato



DESCONGELACIÓN Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES PROPIOS

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

D^a. _____
mayor de edad, con DNI/Pasaporte. nº _____, estado civil _____, y
D. _____
mayor de edad, con DNI/Pasaporte _____, estado civil _____, y
con domicilio en la ciudad de _____,
calle _____ nº _____ C.P. _____
País _____, concurriendo como (matrimonio/pareja de hecho/mujer
sin pareja) _____

DECLARO/DECLARAMOS:

1. Tener plena capacidad de obrar.
2. En este acto, de manera libre, consciente y expresa, presto/prestamos mi/nuestro consentimiento escrito a la transferencia de embriones propios previamente criopreservados.
3. Que anteriormente a este acto, se me/nos ha dado información verbal y escrita, esta última a través del "**Documento de información para el Consentimiento Informado de Fecundación in Vitro o Microinyección espermática, con Transferencia y Congelación Embrionaria**", que he/hemos leído, comprendido y suscrito. En consecuencia, he/hemos recibido información sobre las siguientes cuestiones:
 - La indicación, procedimiento, probabilidades de éxito, riesgos, contraindicaciones y complicaciones del tratamiento propuesto.
 - Información y asesoramiento sobre la descongelación y la transferencia de embriones previamente criopreservados, en sus aspectos biológicos, jurídicos y éticos.
 - Información relativa a las condiciones económicas del tratamiento.
 - La disposición del personal sanitario para ampliar cualquier aspecto de la información que no haya quedado suficientemente aclarado.
 - Los destinos de los posibles embriones viables que quedarán criopreservados en el banco del centro por no haber sido transferidos al útero en el ciclo de tratamiento.
 - La obligación de renovar o modificar periódicamente mi/nuestro consentimiento respecto de los embriones criopreservados, así como de comunicar al centro cualquier cambio de domicilio o circunstancia personal que pueda afectar a su destino (separación, fallecimiento o incapacidad sobrevenida de uno de los cónyuges, etc.) o dificultar nuestra localización.
- 4) Conocer que, en cualquier momento anterior a la descongelación embrionaria, la mujer receptora puede pedir que se suspenda la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, y que dicha petición deberá atenderse, obligándose a dar una salida legal a dichos embriones.
- 5) El equipo médico me/nos ha informado también de los siguientes riesgos relacionados con mis/nuestras circunstancias personales: _____.
- 6) Autorizo/Autorizamos y consiento/consentimos la transferencia de un máximo de _____ (uno, dos o tres) preembriones.

Firma de los interesados

1

7) Que de **no utilizarlos** en el futuro para nuestro proyecto reproductivo común, el destino que deseáramos para los posibles embriones congelados sobrantes sería: (marcar lo que proceda)

- donación con fines reproductivos (si la mujer **no superaba los 35 años cuando se congelaron**).
- donación con fines de investigación (en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer).
- cese de su conservación sin otra utilización al finalizar el plazo máximo de conservación (cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida).

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

8) He/Hemos comprendido toda la información, que se me/nos ha dado en forma suficiente, comprensible y adecuada por parte del Dr./Dra._____.

9) De igual forma en la consulta médica he/hemos afirmado:

- No haber omitido ningún dato de tipo médico o legal que pudiera incidir en el tratamiento o sus consecuencias.
- Comprometerme/Comprometernos a notificar al centro los cambios de domicilio que impidiesen o dificultasen la necesaria comunicación en caso de embriones congelados restantes.

y una vez debidamente informados,

AUTORIZO/AUTORIZAMOS a la aplicación de los procedimientos de tratamiento y control necesarios para el tratamiento de descongelación y transferencia embrionarias.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal, sus datos de carácter personal y sanitario quedarán registrados en fichero propiedad del centro _____, pudiendo ser utilizados y cedidos única y exclusivamente a los efectos de la actuación encargada, gozando de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Todos los datos que se derivan del proceso quedarán reflejados en la correspondiente historia clínica, que será custodiada en las instalaciones de la entidad para garantizar su correcta conservación y recuperación.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. El/La Médico/a(Col.nº) Firma Paciente Firma Pareja

DNI:..... DNI:.....

ANEXO para la REVOCACION del presente consentimiento

Dña _____, mayor de edad, provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____,

D. _____, mayor de edad, provista de DNI/pasaporte nº _____ y domicilio en la calle/plaza _____ de _____,

en este acto solicito/solicitamos la **SUSPENSIÓN** de la aplicación de la técnica de reproducción asistida a la que me/nos estoy/estamos sometiendo.

Fdo. Dña _____ Fdo. D _____

Firma del Médico:

NOTA: La clínica hará todo lo posible para mantener el almacenaje de las células/tejidos en condiciones óptimas, pero no se hará responsable de la pérdida de viabilidad de los mismos debido a desastres naturales u otras emergencias que estén fuera del control de la clínica. Debe conocer que sus espermatozoides podrían ser trasladados a una localización alternativa en caso de una situación de emergencia (inundaciones, disturbios, fuego, situaciones violentas-armas, amenazas/ataques terroristas, gas u otras explosiones, terremotos, etc...).

Firma de los interesados

Anexo XIV: FIV/ICSI: Documento Informativo



FECUNDACIÓN IN VITRO O MICROINYECCIÓN ESPERMÁTICA (FIV/ICSI), Y CRIOPRESERVACION DE EMBRIONES

DOCUMENTO INFORMATIVO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD

I. ¿En qué consiste?

La **Fecundación in Vitro** es un tratamiento que consta de procedimientos médicos y biológicos destinados a facilitar la unión de óvulos (ovocitos) y espermatozoides en el Laboratorio, y obtener embriones que serán introducidos en el útero para lograr la gestación.

La Fecundación in Vitro puede realizarse mediante dos procedimientos diferentes: **Fecundación in Vitro convencional o FIV**, en la que el óvulo y espermatozoide se unen de forma espontánea en el laboratorio; y la **Microinyección Espermática o ICSI**, en la que la fecundación se realiza inyectando un espermatozoide en cada óvulo.

De la fecundación se obtienen los **embriones**, que son el grupo de células resultantes de la división progresiva del óvulo desde que es fecundado hasta 14 días más tarde. Sólo deben generarse un número de embriones en cada ciclo reproductivo que, conforme a criterios clínicos, garantice posibilidades razonables de éxito reproductivo de cada caso.

Un número limitado (entre 1 y 3) de los embriones obtenidos será transferido al útero para conseguir la gestación. El resto de embriones viables, si lo hubiera, serán congelados para ser destinados a los fines legalmente establecidos.

II. ¿Cuáles son las indicaciones?

Las indicaciones más frecuentes son:

- Trastornos de la fertilidad:
 - Ausencia, obstrucción o lesión de las trompas.
 - Disminución del número y/o movilidad de los espermatozoides o aumento de las alteraciones morfológicas de los mismos.
 - Endometriosis moderada o severa.
 - Alteraciones de la ovulación.
 - Fracaso de otros tratamientos.
 - Edad avanzada
 - Otras.
- Diagnóstico genético preimplantacional.

III. Procedimientos

La **Fecundación in Vitro y la Microinyección Espermática** comienzan habitualmente con la **estimulación de los ovarios** mediante el uso de fármacos, cuya acción es similar a la de ciertas hormonas producidas por la mujer. Los medicamentos empleados incluyen un prospecto que el paciente debe consultar, teniendo la posibilidad de solicitar al personal sanitario del Centro cualquier aclaración al respecto. La finalidad de este tratamiento es obtener el desarrollo de varios folículos, en cuyo interior se encuentran los óvulos. Con el fin de evitar la ovulación espontánea se asocian otros medicamentos con acción hormonal.

El proceso de estimulación ovárica se controla habitualmente con **análisis en sangre de los niveles de ciertas hormonas ováricas y/o ecografías vaginales** que informan del número y tamaño de los **folículos** en desarrollo. Una vez obtenido el tamaño adecuado de los folículos que se hayan desarrollado, se administran otros medicamentos para lograr la maduración final de los óvulos.

Muchos de los medicamentos utilizados son inyectables, y su presentación permite la autoadministración por la paciente. Las dosis y pautas de administración se adaptan a las características clínicas de cada paciente, y la respuesta al tratamiento puede ser variable (normal o esperada, alta o baja). Ocasionalmente se utilizan de forma asociada otros tipos de medicamentos.

Firma de los interesados

1

Los óvulos se extraen mediante **punción de los ovarios** y **aspiración** de los folículos, bajo visión ecográfica y por vía vaginal. Esta intervención es realizada habitualmente en régimen ambulatorio y requiere **anestesia** y observación posterior durante un periodo variable.

Los **óvulos** (ovocitos) obtenidos se preparan y clasifican en el laboratorio. El número de óvulos que se extraen en la punción, su madurez y calidad no puede predecirse con exactitud, pudiendo incluso no obtener ninguno o ninguno viable.

Una vez obtenidos los óvulos, el laboratorio deberá disponer de los **espermatozoides** procedentes de la pareja, o de un donante anónimo, en los casos que así proceda. El semen se prepara en el laboratorio con el fin de seleccionar los espermatozoides más adecuados para la fecundación.

Si se realiza **Fecundación in Vitro (FIV)**, los óvulos y espermatozoides se cultivarán en el laboratorio conjuntamente en condiciones favorables para su unión espontánea (fecundación).

Si se realiza **Microinyección Espermática (ICSI)**, se inyectará un espermatozoide dentro de cada uno de los óvulos maduros que se hayan recuperado.

Al día siguiente de la FIV o ICSI se determinará el número de **óvulos fecundados** y en los días sucesivos de cultivo se valorará el número y la calidad de los embriones que continúen su desarrollo. Los embriones se mantendrán en el laboratorio por un periodo de 2 a 6 días tras los que se procederá a la **transferencia y/o congelación** en algunos casos.

La **transferencia embrionaria** consiste en el depósito de los embriones en la cavidad uterina a través de la vagina. Es un procedimiento ambulatorio que habitualmente no precisa anestesia ni ingreso. Con la finalidad de favorecer la implantación embrionaria se prescribe también un tratamiento hormonal.

El número de embriones transferidos al útero no puede ser superior a tres en un ciclo, por mandato legal. Los pacientes recibirán del equipo biomédico la información necesaria para decidir el número de embriones que se deben transferir, con el fin de obtener el embarazo y evitar limitar en lo posible la gestación múltiple.

Finalmente, en caso de existir **embriones viables sobrantes** de un ciclo de Fecundación in Vitro estos se preservarán mediante congelación. **Los posibles destinos de los embriones criopreservados se detallan en el apartado de información legal de este documento informativo (apartado VIII).**

En algunos casos, las técnicas habituales de FIV e ICSI pueden complementarse con otros procedimientos sobre los gametos o embriones destinados a mejorar la capacidad de implantación embrionaria (eclosión asistida, extracción de fragmentos, etc.).

IV. Resultados

Los factores que condicionan la probabilidad de gestación son: la edad de la paciente, la causa de la esterilidad, el número de ovocitos obtenidos y de embriones finales de buena calidad.

Sin embargo, hay que tener presente que no todas las pacientes que inician el tratamiento logran el desarrollo folicular adecuado para ser sometidas a la punción, y ni todas las pacientes con punción ovárica tienen transferencia de embriones, ya que en algunos casos fracasa la obtención de óvulos, la fecundación o el desarrollo embrionario precoz.

El Registro FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2011 refería unas tasas de embarazo del 28,6% por ciclo iniciado, 31,7% por punción y 37,7% por transferencia.

El fracaso hace necesario discutir con el equipo asistencial la conveniencia de emprender nuevos tratamientos.

Asimismo, se pueden obtener embriones excedentes aptos para preservar mediante congelación, teniendo en cuenta que solo serán congelados aquellos con características biológicas de viabilidad.

De estos embriones congelados, un 50-70% sobreviven tras la descongelación y son válidos para su transferencia a la cavidad uterina. La tasa de embarazo por transferencia de embriones congelados en el Registro FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad del año 2011 es el 28,1% por descongelación y 31,4% por transferencia.

Firma de los interesados

2

V. Riesgos

Los principales riesgos de este procedimiento terapéutico son:

- 1) **Embarazo múltiple:** El riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la edad de la mujer, el número de embriones transferidos al útero y la calidad de los mismos. En pacientes jóvenes y con embriones de buena calidad, la conducta más recomendable es transferir uno o dos embriones en los primeros intentos. La transferencia de tres embriones se suele indicar en pacientes de edad avanzada sin embriones de buena calidad, o ante fracaso de transferencias previas de menor número de embriones. En el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad de 2011 la tasa de embarazos múltiples es del 23,7% con embriones frescos y 16,2% con congelados.

La gestación de dos o más fetos supone un aumento de los riesgos médicos para la madre y los niños, tales como incremento de la patología del embarazo, prematuridad, bajo peso al nacimiento y complicaciones neonatales severas. La gravedad de esta complicación se incrementa de manera paralela al número de fetos.

La gestación múltiple se acompaña igualmente de un aumento de las dificultades sociales, económicas y laborales de los padres.

- 2) **Síndrome de hiperestimulación ovárica:** En ocasiones, la respuesta ovárica al tratamiento es excesiva, se desarrolla un gran número de folículos, aumenta el tamaño ovárico. Además, el desarrollo de este síndrome tiene relación directa con la administración del fármaco necesario para la maduración final de los ovocitos (HCG) y la consecución de embarazo.

Se clasifica en leve, moderada y severa, siendo esta última excepcional (menos de un 2%) y se caracteriza por acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la función renal y/o hepática. En casos críticos se puede asociar a insuficiencia respiratoria o alteraciones de la coagulación.

Puede precisar hospitalización y tratamiento médico-quirúrgico y sólo excepcionalmente se hace aconsejable la interrupción del embarazo.

- 3) **Embarazo ectópico.** Consiste en la implantación del embrión fuera del útero, habitualmente en las trompas. Excepcionalmente puede coexistir con un embarazo situado en el útero. Se produce en un 3% de los casos.
- 4) **Aborto:** La incidencia de abortos es discretamente superior a la observada en embarazos espontáneos (18,1% con embriones frescos y 30,5% con congelados en el Registro SEF de 2011).
- 5) **Edad avanzada, el consumo de tabaco y las alteraciones importantes del peso corporal** aumentan el riesgo de complicaciones durante el tratamiento, embarazo y para la descendencia, requieren adaptaciones en el tratamiento necesario para la estimulación ovárica y reducen las tasas de éxito.
- 6) **Defectos congénitos y alteraciones cromosómicas de los hijos:** los datos actuales sugieren que en los niños nacidos de FIV/ICSI puede incrementarse ligeramente el riesgo de anomalías congénitas y cromosómicas, sin que se haya podido establecer con exactitud la causa de este aumento. Por ello puede ser aconsejable realizar técnicas de diagnóstico prenatal como ecografías, amniocentesis o biopsia de corion.
- 7) **Riesgos psicológicos.** Pueden aparecer trastornos psicológicos como síntomas de ansiedad y síntomas depresivos, tanto en el hombre como en la mujer. Pueden surgir dificultades en la relación de pareja (sexual y emocional) condicionados por el tratamiento, las situaciones de espera y lo impredecible de los resultados.
- 8) **Riesgos de la anestesia** que se detallan en el consentimiento informado específico.
- 9) **Otros riesgos y complicaciones** que excepcionalmente se pueden producir:
- Reacciones adversas o Intolerancia a la medicación.
 - Infección peritoneal.
 - Complicaciones de la punción folicular:
 - Hemorragia grave por punción accidental de vasos sanguíneos o del propio ovario.
 - Punción de un asa intestinal u otros órganos.

Firma de los interesados

3

- d) Torsión ovárica.
- e) Dolor, impotencia funcional o incapacidad laboral.
- f) Cancelación de la estimulación ovárica por ausencia o inadecuado desarrollo folicular o por excesiva respuesta a los tratamientos.
- g) No obtención de óvulos en la punción.
- h) No realización de la transferencia por:
 - Óvulos no adecuados para fecundación.
 - Ausencia de fecundación.
 - No obtención de embriones normales o viables.
 - Imposibilidad física de la transferencia por alteraciones anatómicas del útero.

VI. Riesgos Personalizados:

Las características médicas, sociales o laborales de cada paciente pueden suponer una modificación de los riesgos generales o aparición de riesgos específicos. En este caso serían:

VII. Información económica (si procede)

Los precios que rigen en este centro se detallan en presupuesto adjunto, significándose la imposibilidad de concretar previamente de forma exacta el coste total, debido a que los tratamientos varían en cada paciente y, muy especialmente, en función de la respuesta a la estimulación ovárica de cada mujer.

El coste económico del mantenimiento del material criopreservado (ovocitos, espermatozoides o embriones) deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos y durante el tiempo que estos estén depositados en el Centro.

VIII. Aspectos legales relacionados con la reproducción asistida

1.- De carácter general

El marco jurídico regulador de la reproducción humana asistida está constituido básicamente por la **Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida**.

Las técnicas de reproducción asistida tienen como objetivo principal la solución de los problemas de esterilidad humana, para facilitar la procreación, cuando otras terapéuticas se hayan descartado por inadecuadas o ineficaces.

También pueden utilizarse en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario, cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas y terapéuticas y estén estrictamente indicadas.

Sólo pueden llevarse a cabo cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud física o psíquica de la mujer o de la posible descendencia; y siempre en mujeres mayores de edad, con plena capacidad de obrar, con independencia de su estado civil y orientación sexual, que deben haber sido anterior y debidamente informadas de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.

La mujer receptora de las técnicas podrá pedir que se suspendan en cualquier momento de su realización anterior a la transferencia embrionaria, debiendo atenderse su petición.

Cuando la mujer esté casada, se requerirá además el consentimiento del marido, a menos que estuvieran separados legalmente o de hecho y así conste fehacientemente. Si se trata de una pareja no casada, el consentimiento del varón será obligatorio si se usan sus espermatozoides en el tratamiento y voluntario si recurre al uso de semen de donante. En este último caso, si lo presta con anterioridad a la utilización de las técnicas, dicho consentimiento determinará la filiación paterna de la futura descendencia.

La mujer soltera, la viuda y la separada legalmente o de hecho, pueden ser receptoras o usuarias de las técnicas de reproducción asistida a título personal, valiéndose de semen procedente de donante, siempre que tengan más de 18 años, plena capacidad de obrar y hayan prestado su consentimiento escrito de manera libre, consciente y expresa, y no presente contraindicaciones médicas para realizar este procedimiento.

Firma de los interesados

4

2.- Información para el caso de utilización de gametos o embriones procedentes de donante

La donación de gametos y embriones es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado. Tanto el banco de gametos, como los registros de donantes y de actividad de los centros, tienen obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes.

Sin perjuicio de ello, las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. Asimismo, en circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

La elección de los donantes sólo puede realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, y en ningún caso a petición de la receptora o la pareja. No obstante lo anterior, en todo caso el equipo médico deberá procurar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible con la mujer receptora.

Los donantes de los que procede el material genético han de tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico debe cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que incluya sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar que no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia.

Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación, por lo que legalmente se consideran como propios a todos los efectos. De igual forma ocurrirá en estos casos con el varón no casado que hubiera firmado el consentimiento informado con anterioridad a la utilización de las técnicas.

3.- Sobre el destino de los embriones sobrantes criopreservados

Los **embriones viables sobrantes** de un ciclo de fecundación in Vitro se criopreservarán en nitrógeno líquido, pues no todos los embriones no transferidos son aptos para la congelación. El destino posterior de los embriones congelados puede ser:

- a) La utilización por la propia mujer o, en su caso, su cónyuge femenino.
 - b) La donación con fines reproductivos.
 - c) La donación con fines de investigación.
 - d) El cese de su conservación sin otra utilización.
- a) La **utilización por la propia mujer o su cónyuge** podrá efectuarse en cualquier momento mientras la mujer reúna los **requisitos clínicamente adecuados** para la realización de la técnica de reproducción asistida (lo que constituye el plazo máximo de conservación). En caso de pareja separada, si la mujer deseara utilizarlos para su reproducción personal habría de contar con el consentimiento del ex-marido para la nueva transferencia que hubiera de realizarse, ya que los hijos serían de ambos.
- b) La **donación con fines reproductivos se puede llevar a cabo si la mujer no superaba los 35 años cuando se realizó la congelación** y los embriones pueden ser donados a mujeres o parejas estériles que los necesiten. La donación es **voluntaria, gratuita, anónima y altruista** y precisa de un **consentimiento escrito específico previo y actualización de serologías**. Las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. En circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.
- c) En la **donación con fines de investigación** los embriones se ceden de forma altruista para proyectos de investigación biomédica en centros especialmente autorizados y con proyectos concretos también autorizados. El ejercicio efectivo de esta opción conllevará la suscripción de

un consentimiento adicional y específico en el que se expliquen los fines que se persigan con la investigación y sus implicaciones.

d) El **cese de su conservación sin otra utilización**, que en el caso de los embriones y los ovocitos criopreservados sólo será aplicable una vez finalizado el **plazo máximo de conservación** establecido en la Ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados en los apartados anteriores. La criopreservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los embriones sobrantes se podrá prolongar hasta el momento en que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

4.- Obligación de renovación del consentimiento respecto de los embriones criopreservados

Cada **dos años** como mínimo se solicitará de la mujer o de la pareja progenitora la **renovación o modificación del consentimiento**. Si la mujer o pareja progenitora dejara de firmar la renovación periódica de su consentimiento, tras dos solicitudes consecutivas del centro realizadas de forma fehaciente (burofax con acuse de recibo, carta certificada con acuse de recibo, telegrama con acuse de recibo, carta notarial, etc.), los embriones **quedarán a disposición de este centro**, que podrá destinarlos a cualquiera de los fines citados en el apartado 3, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas, así como la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

5. En relación con la posibilidad de tener un hijo póstumo

En caso de fallecimiento del varón, sólo podrá determinarse legalmente la filiación si el material reproductor de éste se encontrase en el útero de la mujer en la fecha de la muerte, excepto si el marido o el varón no unido por matrimonio hubiesen prestado su consentimiento en el documento de consentimiento informado de las técnicas, en escritura pública, testamento o documento de instrucciones previas, para que su material reproductor pueda ser utilizado en los doce meses siguientes a su fallecimiento para fecundar a su mujer. Este consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento con anterioridad a la realización de las técnicas.

Asimismo, previene la ley de reproducción que se entenderá otorgado el consentimiento del varón fallecido a la fecundación post mortem de su mujer (tanto si es pareja casada o no), cuando ésta hubiera estado sometida a un proceso de reproducción asistida ya iniciado para la transferencia de embriones constituidos con anterioridad a la fecha de fallecimiento del marido.

Desde el punto de vista médico, se considera iniciado el tratamiento cuando la paciente recibe la primera dosis de la medicación necesaria para el procedimiento.

IX. Alternativas ante el fracaso de la técnica

Si después de haber realizado uno o varios intentos de fecundación in vitro o microinyección espermática no se ha conseguido el embarazo, puede ser aconsejable adoptar, tras la oportuna reflexión, alguna de las siguientes alternativas:

- Volver a iniciar el tratamiento.
- Profundizar en estudios complementarios.
- Aplicar modificaciones a la técnica utilizada.
- Realizar un diagnóstico genético preimplantacional (DGP).
- Realizar nuevos tratamientos con gametos donados (óvulos y/o espermatozoides).
- Utilizar embriones donados.
- Desistir de los tratamientos de reproducción asistida.

El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.

En _____ a _____ de _____ de _____

Fdo. El/La Médico/a (Col.nº

) Firma Paciente

Firma Pareja

DNI:..... DNI:.....

Firma de los interesados

6

Anexo XV: Fichas técnicas farmacológicas

1.- Agonistas de la GnRH¹

1.a.- Nafarelina

Mecanismo de acción

Agonista análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas natural. Dosis única: estimula la secreción de gonadotropinas hipofisarias LH y FSH, que produce una estimulación de secreción de esteroides ováricos y testiculares. Dosis múltiples durante 3-4 sem: disminuye la secreción de gonadotropinas hipofisarias, que implica disminución de la esteroidogénesis gonádica.

Indicaciones terapéuticas

Endometriosis de localización genital y extragenital (estadio I al estadio IV). Estimulación ovárica controlada previa a FIV.

Posología

Ads. (≥ 18 años), administrar únicamente por vía nasal:

- Endometriosis: 400 mcg/día en 2 tomas (iniciar día 2-4 del ciclo), máx. 800 mcg/día. Máx. 6 meses.

- Estimulación ovárica controlada previa a FIV: 400 mcg 2 veces/día (iniciar día 2 ó 21 del ciclo). Tras regulación (nivel de estradiol ≤ 50 pg/ml y progesterona ≤ 1 ng/ml, generalmente a las 4 sem), se inicia la estimulación ovárica controlada con Hmg manteniendo tto. con nafarelina hasta administración de Hcg durante la madurez folicular (8-12 días). Si tras 12 sem de tto. no se obtiene la regulación, suspender.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a hormona liberadora de gonadotropinas natural y análogos, sangrados vaginales de causa no determinada, embarazo o posibilidad de embarazo, lactancia, haber recibido tto. con nafarelina durante 6 meses.

Advertencias y precauciones

Produce pérdida mineral óseo trabecular, no en periodo > 6 meses; enf. ovárica poliquística. Inhibe el sistema hipogonadal. Se recomiendan anticonceptivos de barrera no hormonales. En estimulación ovárica controlada previa a FIV, suspender tto. 3 días antes de implantar el embrión. Si es necesario usar un descongestionante nasal, administrarlo 30 min después de nafarelina.

¹ Fuente: *Monografía propiedad editorial de Vidal Vademecum*

Interacciones

Absorción reducida con: descongestionantes nasales utilizados 30 min antes.

Embarazo

No administrar durante el embarazo o en caso de posibilidad de embarazo durante el tto. La utilización regular de nafarelina, a las dosis recomendadas, inhibe la ovulación. Usar métodos anticonceptivos de barrera no hormonales. En caso de olvido de varias dosis, puede producirse la ovulación con riesgo de embarazo. En caso de embarazo durante tto., interrumpir el tto. con nafarelina. Suspender mín. 3 días antes de implantar embrión fertilizado en cavidad uterina.

Lactancia

No debe administrarse durante el periodo de lactancia.

Reacciones adversas

Dificultad respiratoria, dolor de pecho, urticaria, prurito, erupción, sofocos, cefalea, labilidad emocional, depresión, mialgia, parestesia, rinitis, irritación mucosa nasal, acné, seborrea, hirsutismo, edema, disminución o aumento transitorio del tamaño de la mama.

1.b.- Leuprorelina

Mecanismo de acción

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina natural (GnRH o LHRH), actúa como inhibidor de la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular en varones.

Indicaciones terapéuticas y Posología

- tto. paleativo del carcinoma de próstata avanzado: SC.

Forma diaria: 1 mg (0,2 ml)/día.

Forma mensual: 3,75 mg/mes.

Forma trimestral: 10,25 mg/3 meses.

Forma semestral: 30 mg/6 meses.

- Carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente. SC.

Forma mensual: 7,5 mg/mes

Forma trimestral: 22,5 mg/3 meses.

Forma trimestral: 45 mg/6 meses.

- Mioma uterino y endometriosis: IM: "Depot" 3,75 mg/mes, 6 meses.

- Pubertad precoz: IM: "Depot" dosis inicial 0,3 mg /kg cada 4 sem (mín. 7,5 mg), administrar según p.c.:

Mantenimiento: incrementar dosis a intervalos de 3,75 mg hasta conseguir una inhibición total.

- Infertilidad femenina: SC:

a) Protocolo largo: 1 mg/día, iniciar durante fase lútea y continuar hasta la administración de hCG.

b) Protocolo corto: 1 mg/día, iniciar al comienzo de la fase folicular y continuar hasta administración de hCG. Cuando se inicia la estimulación se puede reducir a 0,5 mg/día.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a leuprorelina, a otros análogos LHRH; pacientes sometidos previamente a orquiectomía; cáncer de próstata con compresión de médula espinal o evidencia de metástasis espinal; hemorragia vaginal no diagnosticada; embarazo; lactancia.

Advertencias y precauciones

Considerar administrar un antiandrógeno comenzando 3 días antes del tto. y continuar 2-3 sem, para prevenir el aumento inicial de testosterona sérica. Riesgo de obstrucción uretral y compresión de la médula espinal (monitorizar las 1 as sem de tto.). Se ha descrito disminución de densidad ósea (sobre todo en mujeres). Control de niveles plasmáticos de testosterona, antígeno específico de próstata y fosfatasa ácida prostática. En caso de síndrome del ovario poliquístico puede causar una respuesta folicular excesiva. No hay experiencia en < 18 años. Antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (evaluar riesgo/beneficio). Se han observado signos y síntomas de empeoramiento durante las primeras semanas de tto. con análogos a la LH-RH. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la aparición de parálisis, con o sin complicaciones. En hombres hay aumento del riesgo cardiovascular y de desarrollar diabetes, monitorizar. Riesgo de depresión, convulsiones.

Embarazo

Contraindicado.

Lactancia

Se desconoce si se excreta por leche materna, por lo tanto no debe administrarse en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a cansancio, mareos y trastornos de la visión, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente.

Reacciones adversas

Nasofaringitis; sofocos; náuseas, diarrea; equimosis, eritema, prurito, sudores nocturnos; artralgia, dolor de las extremidades, mialgia; frecuencia urinaria disminuida, dificultad de micción, disuria, nocturia, oliguria; sensibilidad mamaria, atrofia testicular, dolor testicular, infertilidad, hipertrofia mamaria; cansancio, quemazón, dolor, hematoma, escozor y parestesia en el lugar de la iny.; parestesia en el lugar de la iny.; cambios hematológicos. Lab.: aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea.

1.c.- Triptorelina

Mecanismo de acción

Actúa a nivel adenohipofisario, estimulando la síntesis y liberación de las gonadotropinas LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimulante del folículo). El incremento de los niveles de gonadotropinas ocasiona el aumento de la producción de testosterona en testículo o estrógenos en ovario, que a su vez inhiben la producción hipotalámica de GnRH, por feed-back negativo, retroalimentando el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a triptorelina, o a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), a sus análogos; embarazo; lactancia.

Advertencias y precauciones

Uso prolongado riesgo de osteoporosis (pacientes con factores de riesgo adicional para la osteoporosis, abuso crónico de alcohol, fumadores, terapia que reduce la densidad mineral ósea, historia de osteoporosis, malnutrición). No utilizar junto con fármacos que afecten a la secreción pituitaria de gonadotropinas. Riesgo de depresión (que puede ser grave). Hombre: vigilancia estricta en las 1 as sem de tto., en pacientes con metástasis vertebrales, por riesgo de compresión de la médula espinal, y en pacientes con obstrucción de las vías urinarias. Evaluar y monitorizar a pacientes con riesgo elevado de padecer enf. metabólicas o cardiovasculares durante la terapia de deprivación androgénica. Monitorizar niveles de antígeno específico prostático y testosterona plasmática. Mujer: riesgo de hemorragia. Control de estradiol plasmático. Utilizar medidas contraceptivas no hormonales. Niños: valorar tto. en niños con tumores cerebrales progresivos. Edad de inicio de tto. en niñas < 9 años y niños < 10 años. Riesgo de hemorragia vaginal. Excluir la pubertad pseudo-precoz (tumor o hiperplasia gonadal o adrenal) y la pubertad precoz independiente de gonadotropinas (toxicosis testicular, hiperplasia de células de Leydig familiar).

Interacciones

Véase Advertencias y precauciones

Embarazo

Contraindicado.

Lactancia

Evitar. No se recomienda la administración de triptorelina durante la lactancia.

Reacciones adversas

Dolor abdominal, náuseas; astenia, fatiga, eritema, inflamación, dolor, reacción (todos ellos en el lugar de la iny.), edema; dolor de espalda, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades; parestesia en los miembros inferiores, mareos, cefalea; pérdida de libido, depresión, cambios de humor; disfunción eréctil; hiperhidrosis; sofocos. Formato diario: síndrome de hiperestimulación ovárica, hipertrofia ovárica, dolor pélvico; disnea.

2.- Estradiol (comprimidos de Valerato de Estradiol /parches transdérmicos de Estradiol Hemidrato)²

Mecanismo de acción

Sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia.

Indicaciones terapéuticas y Posología

THS en posmenopáusicas:

- Oral: 1-2 mg/día.

- Parche transdérmico: 1 parche/1-2 veces sem, ajustar según respuesta; mantenimiento: 1 parche/24 h (1 parche libera una tasa nominal media de 25-100 mcg/24 h).

- Tópico dérmico: gel: 2 pulsaciones/día (1 pulsación equivale a 0,75 mg de estradiol 17 β); máx. 3-4 pulsaciones/día. Aplicar en cuello, hombros, abdomen y cara interna de brazos y muslos, y no aplicar en pechos y mucosa vulvo vaginal.

² Fuente: *Monografía propiedad editorial de Vidal Vademecum*

Régimen terapéutico:

a) Discontinuo o cíclico: de 21-28 días, seguidos de 2 a 7 días de descanso. El progestágeno se administra en los últimos 12 días del tto. con estradiol en mujeres no histerectomizadas.

b) Continuo o secuencial: el estrógeno se dosifica de forma continua y el progestágeno se añade durante al menos 12-14 días del ciclo.

Vaginitis atrófica:

- Tópico vaginal: comp. vaginal: inicial 10 mcg/día, 2 sem; mantenimiento: 10 mcg/2 veces por sem. Anillo vaginal: introducir en el tercio superior de la vagina. Dejar en la vagina, de

manera continuada, durante 90 días, reemplazar por un anillo nuevo según corresponda.

Modo de administración:

- Parche transdérmico: debe aplicarse dos veces por semana, cada parche utilizado se debe retirar después de 3-4 días y se aplica uno nuevo. El olvido de una dosis puede incrementar la posibilidad de sangrado y manchado durante el ciclo. Si se produce el olvido del cambio o aplicación de un parche, este debe cambiarse o aplicarse lo más pronto posible y continuar el tratamiento de acuerdo al ciclo previsto inicialmente.

- Gel cutáneo: extender el gel sobre un amplio territorio cutáneo: cuello, hombros y cara interna de los brazos, abdomen, cara interna de los muslos; no debe aplicarse en pechos (riesgo de hinchazón y dolor), mucosa vulvo vaginal (irritación y picor).

Aplicar preferentemente después del aseo, indiferentemente por la mañana o por la noche. No es necesario frotar ni dar masaje. Dejar secar antes de vestirse (1 ó 2 minutos). Si se olvida una dosis, debe seguir usando el medicamento como su médico le ha indicado. El olvido de una dosis incrementa las posibilidades de sangrado y manchado durante el ciclo.

- Comprimido: administrar un comprimido diario sin interrupción. En caso de olvido en la toma de un comprimido, deberá tomarse durante las 12 horas siguientes de cuando se toma normalmente; de lo contrario, el comprimido deberá desecharse y tomar el siguiente comprimido al día siguiente.

- Comprimido vaginal: aplicar en la vagina, profundamente, utilizando el aplicador. El tratamiento puede iniciarse cualquier día. En el caso de olvidar una dosis, debe administrarse tan pronto como la paciente lo recuerde. No se debe administrar una dosis doble.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad; embarazo y lactancia; cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo; tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (cáncer de endometrio); hemorragia genital no diagnosticada; hiperplasia de

endometrio no tratada; tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar); enf. tromboembólica arterial activa o reciente (angina, IAM); alteración trombofílica conocida (deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina); porfiria; enf. hepática aguda, crónica o antecedentes de enf. hepática; enf. renal grave.

Advertencias y precauciones

Exploración clínica antes y durante el tto. Puede recurrir o agravarse en: HTA, trastornos hepáticos (adenoma hepático) y/o renales, leiomioma o endometriosis, antecedentes o factores de riesgo de trastornos tromboembólicos, diabetes mellitus con o sin afectación vascular, coleditiasis, migraña o cefalea (grave), lupus eritematoso sistémico, epilepsia, asma, otosclerosis, prurito, mastopatía, riesgo de tumores estrógeno dependientes (antecedente familiar de cáncer de mama), antecedentes de hiperplasia de endometrio. Interrumpir tto. si aparece: ictericia o deterioro de función hepática, aumento de HTA, cefalea de tipo migrañoso, embarazo. Riesgo de: hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, mama, ovario; tromboembolismo venoso (historia personal o familiar de tromboembolismo venoso, puede incrementarse con obesidad, inmovilización prolongada, traumatismos graves o cirugía mayor); enf. coronaria arterial; ACV. Vigilar pacientes con disfunción renal o cardíaca, I.R. en fase terminal, hipertrigliceridemia preexistente. Puede aumentar: niveles de hormona tiroidea circulante, sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina, nivel de corticosteroide y esteroide sérico.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en enf. hepática aguda, crónica o antecedentes de enf. hepática. Precaución en trastornos hepáticos (adenoma hepático).

Insuficiencia renal

Contraindicado en enf. renal grave. Precaución en disfunción renal e I.R. en fase terminal.

Interacciones

Eficacia disminuida por: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, barbitúricos, meprobamato, griseofulvina, rifabutina, rifampicina.

Incrementa niveles séricos de: ciclosporina, niveles de transaminasas y creatininemia.

Disminuye concentración plasmática de: lamotrigina.

Embarazo

No está indicado. Interrumpir si se produce embarazo.

Lactancia

No está indicado durante la lactancia.

Reacciones adversas

Moniliasis genital; depresión; cefalea, mareo, palpitaciones, nerviosismo, cambios de humor, insomnio, migraña, vértigo; náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, dolor y distensión abdominal; reacción en el lugar de aplicación, eritema; tensión y dolor en los pechos, dismenorrea, alteraciones menstruales, aumento del tamaño de los pechos, menorragia, leucorrea, sangrados vaginales irregulares, espasmos uterinos, vaginitis, hiperplasia endometrial; dolor, dolor de espalda, astenia, edema periférico, variaciones de peso; cáncer de mama; epistaxis (sol. Para aerosol nasal); irritación ocular por lentillas de contacto (gel cutáneo).

3.- Progesterona³

Mecanismo de acción

Acción gestágena, antiestrogénica, no androgénica y antialdosterona.

Indicaciones terapéuticas y Posología

Vía oral: trastornos ligados a insuf. de progesterona:

- Irregularidades del ciclo menstrual debidas a trastornos de la ovulación: síndrome premenstrual, premenopausia: 200-300 mg/día, 10 días por ciclo, entre el día 17 al 26.

- Coadyuvante estrogénico en menopausia de mujeres no histerectomizadas: 200 mg/día asociar durante las 2 últimas sem de cada secuencia mensual del tto. estrogénico + 1 sem de descanso. También 100 mg/día en una toma única por la noche a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico (21a 25 días/mes).

Vía vaginal:

- Reposición progesterónica en deficiencias completas de ovario (donación de ovocitos), como complemento estrogénico: 100 mg/día el día 13 y 14 del ciclo de transferencia; desde el día 15 a 25 inclusive 100 mg/12 h; a partir del día 26 y si hay embarazo aumentar 100 mg/día por cada sem, máx. 600 mg/8 h. Continuar hasta el día 60.

- Suplemento de la fase lútea en los ciclos de FIV: 400-600 mg/día a partir de iny. de hCG hasta la 12 sem de gestación.

- Suplemento de la fase lútea en ciclos espontáneos o inducidos en mujeres hipofértiles o con esterilidad 1 aria ó 2aria debida a disovulación: 200-300 mg/día a partir del día 17 del ciclo, 10 días y continuar así en ausencia de regla o embarazo.

- Amenaza de aborto o prevención del aborto reiterado por insuf. lútea: 200-400 mg/día en dos aplicaciones.

³ Fuente: *Monografía propiedad editorial de Vidal Vademecum*

Gel vaginal: Suplemento de la fase lútea como parte de la terapia de reproducción asistida: desde el día de transferencia del embrión: 90 mg (1 carga del aplicador)/1 vez día, una vez confirmado embarazo, continuar 30 días.

Vía Tópica. Tto. específico de patología mamaria benigna: mastodinias, tensión mamaria dolorosa asociada a tto. contraceptivos, síndromes premestruales, inicio del embarazo. Mastopatias benignas: 50 mg (una medida de espátula)/1 vez al día en cada seno, incluso en la menstruación.

Vía parenteral:

ads. para el soporte lúteo como parte de un programa de Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) en mujeres infértiles, que no pueden utilizar o tolerar preparaciones vaginales. IM o SC: 25 mg/día desde la extracción del ovocito, generalmente hasta las 12 semanas de embarazo confirmado.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a progesterona, sangrado vaginal no diagnosticado, aborto conocido o embarazo ectópico, disfunción o enf. hepática grave, cáncer de mama o del tracto genital conocido o sospechado, tromboembolia arterial o venosa activa, o tromboflebitis grave o antecedentes de estos acontecimientos, porfiria.

Advertencias y precauciones

I.R., I.H. leve, depresión, diabetes (disminución en la sensibilidad a la insulina). Riesgo de lesiones vasculares retinales. Excluir hiperplasia endometrial. Examen físico previo al inicio de tto. (mamas y órganos pélvicos). Posible retención de líquidos, puede agravarse en: epilepsia, jaqueca, asma, insuf. cardiaca, I.R. Interrumpir tto. si se sospecha de: infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares, tromboembolia arterial o venosa, tromboflebitis o trombosis retinal.

Insuficiencia hepática

Contraindicado en I.H. grave. Precaución en I.H. leve.

Insuficiencia renal

Precaución.

Interacciones

Uso concomitante con otras terapias intravaginales.

Biodisponibilidad disminuida por: inductores enzimáticos del citocromo P4503A4 como rifampicina, carbamazepina, griseofulvina, fenobarbital, fenitoína o Hypericum perforatum.

Biodisponibilidad aumentada por inductores enzimáticos del citocromo P4503A4.

Embarazo

No está indicado durante el embarazo, excepto cuando se utiliza en la 1ª etapa del embarazo como parte de reproducción asistida.

Lactancia

Precaución. No se aconseja. Pomada carece de efectos sistémicos, compatible.

Efectos sobre la capacidad de conducir

Riesgo de somnolencia y/o sensaciones vertiginosas relacionadas con el empleo del medicamento, por vía oral, han sido descritos por lo que debe advertirse de esta posibilidad a conductoras de vehículos y utilizadoras de máquinas.

Reacciones adversas

Cefalea; somnolencia; distensión abdominal, dolor abdominal, náusea; espasmo uterino, hemorragia vaginal; dolor en las mamas (tópica); reacciones en el lugar de administración: irritación, dolor, prurito e hinchazón (vía parenteral).

Anexo XVI: Consentimiento Informado

HOJA INFORMATIVA PARA LA PACIENTE

Título del estudio: Ensayo clínico, prospectivo, aleatorio, comparativo, para determinar la eficacia y seguridad de dos protocolos de preparación endometrial para la transferencia de embriones.

Investigador principal :

Dr. Miguel Ángel Checa Vizcaino

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Departamento de Fertilidad, Hospital del Mar, IMAS.

Paseo Marítimo, 25-29, 08003 Barcelona, Tel. 93 248 31 29, 93 248 34 65

Dra. Paula Ferrer Molina

Centro Médico de reproducción Asistida CREA

C/ San Martí, 4, 46003 Valencia, Tel: 96 352 59 42

Esta hoja de información sigue las recomendaciones del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica (CC-CEIC) del Ministerio de Sanidad y Política Social (Farmacia).

Se le invita a participar en un estudio de investigación clínica para evaluar dos protocolos diferentes de preparación endometrial. En concreto, el estudio quiere verificar si la incorporación de un protocolo nuevo al habitual de preparación endometrial mejora los resultados de las transferencias embrionarias. En este caso se utilizarían los mismos medicamentos que se utilizan para este tipo de tratamientos.

El propósito de esta hoja informativa es explicarle en qué consiste este estudio para que Ud. decida si desea o no participar en él. El médico le explicará cualquier cosa que no haya quedado clara y responderá a las preguntas que Ud. quiera hacerle. Si quiere tener más información o quiere matizar o profundizar en algún punto, pregunte sin ningún reparo.

Información general

En el ciclo endometrial natural de la mujer, se produce durante la primera mitad del ciclo una proliferación del endometrio debido a la acción de los estrógenos. En la segunda mitad del ciclo natural, el aumento de la progesterona es responsable de la transformación secretora del mismo.

Se han descrito y utilizado muchos protocolos con el objetivo de preparar el endometrio para la recepción de embriones y, además, permitir la implantación y mantener los estadios iniciales de la gestación, hasta que la placenta adquiera su propia autonomía. Con la finalidad de emular lo máximo posible el ciclo natural, es necesaria la administración de estrógenos en la fase folicular para conseguir la proliferación endometrial y, a continuación, añadir gestágenos para producir la transformación secretora del endometrio durante la fase lútea.

Objetivo del estudio

Se cree que el mejor tratamiento para la preparación endometrial es la administración de estrógenos exógenos. Sin embargo, existen distintas vías de administración de los estrógenos: oral, vaginal, transdérmica o subcutánea. Aunque, actualmente, la vía oral es la más popular, la vía transdérmica presenta diversas ventajas hipotéticas sobre ella:

- Relación más fisiológica estradiol/estrone mediante by-pass de los tractos intestinal y biliar.
- No sufre metabolismo de primer paso hepático.
- Facilidad de administración, que contribuye a mejorar el cumplimiento del tratamiento.
- No interfiere con el tracto digestivo (vómitos).

Las posibles desventajas de la vía transdérmica respecto a la vía oral son las reacciones irritativas en el lugar de aplicación del parche.

Plan del estudio

En este estudio participarán un total de 140 mujeres. Si Ud. acepta participar, se le realizará un ciclo de preparación endometrial dentro del estudio. En ambos casos, la medicación siempre será a base de estrógenos. La mitad de las participantes serán tratadas con el protocolo con comprimidos de estrógenos vía oral y la otra mitad con el protocolo mediante parches transdérmicos. Esto nos permitirá comparar directamente los resultados obtenidos en cada uno de los dos grupos.

Procedimientos

Si Ud. quiere participar en este estudio, tendrá que dar su consentimiento informado por escrito. Dado que el estudio se llevará a cabo de la misma forma que se realiza este tipo de tratamientos habitualmente en la clínica, seguramente estarán todos estos datos en su historial clínico, por lo que no habrá que obtenerlos de nuevo.

El estudio consiste en un ciclo típico de preparación endometrial para la transferencia de embriones. Las fases del estudio son las siguientes:

1) Asignación del tratamiento al azar y preparación endometrial

Dado que se desconoce si uno de los tratamientos es mejor, las pacientes se incluirán de manera aleatoria en cada grupo según un programa informático. A continuación, se iniciará el tratamiento de preparación endometrial: Tras tratamiento previo con anticonceptivos, se inicia el día 21 de ciclo la administración del agonista de GnRH según las dosis indicadas. A continuación, se tomará comprimidos de estrógenos de 1mg por vía oral, en dosis de inicio de 2mg/día; o bien se aplicará un parche de estrógenos de 75 mcg, con dosis inicial de 1 parche/2 días. Se le indicará qué día debe acudir a control ecográfico para valorar el desarrollo endometrial.

2) Preparación endometrial

Una vez el endometrio haya alcanzado el desarrollo adecuado, se le indicará cómo continuar: suprimiendo la administración del agonista de la GnRH e incorporando la administración de Progesterona vía oral y vaginal según la dosis indicada.

La preparación endometrial puede interrumpirse (cancelación del ciclo), cuando exista sangrado por disrupción o el crecimiento endometrial sea insuficiente.

3) Transferencia embrionaria

Se realizará entre los días 3 y 5 de fase lútea. Recibirá por escrito las instrucciones de ingreso para la transferencia embrionaria.

4) Apoyo de la fase lútea

Durante la fase lútea, se administrará progesterona natural para favorecer la implantación del embrión o embriones. La dosis y la vía de administración vendrá reflejada en la hoja de instrucciones. La duración dependerá de si se produce el embarazo o no.

5) Visitas tras el tratamiento.

Dos semanas después de la transferencia embrionaria, se le realizará una prueba de embarazo en sangre y, en ese momento, recibirá instrucciones de cómo continuar el tratamiento.

Ventajas

Existe la posibilidad de que un protocolo sea mejor que otro y esto aumente las posibilidades de éxito, aunque, hasta la fecha, esto no se ha demostrado. En todo caso, por participar en el estudio Ud. colabora con el esfuerzo de investigar mejores tratamientos de la infertilidad, que en un futuro podrán ser de utilidad a otras personas con infertilidad.

Tratamientos alternativos

Los estrógenos exógenos se pueden administrar también vía vaginal o subcutánea. También existe la opción de seguir la proliferación natural del endometrio sin administrar fármacos exógenos, si bien esta práctica dificulta el control de la evolución y es más susceptible de variantes inesperadas del ciclo.

Riesgos y molestias

Extracción de muestras de sangre

El desarrollo endometrial se monitoriza mediante ecografía transvaginal y determinación de los niveles plasmáticos de estradiol, que requiere la extracción de sangre, cuya frecuencia dependerá de la evolución del mismo, pero no suele ser más de 1-2 veces por ciclo. La extracción de muestras de sangre es un procedimiento sin riesgos y es improbable que le ocasione algún problema, aunque puede ser un poco molesto.

Ecografía transvaginal

La ecografía transvaginal es habitual en todos los tratamientos de Reproducción Asistida, puesto que da una imagen más precisa del útero y los ovarios que la ecografía abdominal. Este procedimiento suele ser indoloro.

Administración de medicamentos

La respuesta del endometrio al tratamiento es variable en cada paciente, pudiendo darse dos situaciones que nos obligarían a cancelar el ciclo. La primera consiste en un crecimiento excesivo del endometrio, que suele acompañarse de un sangrado, llamado sangrado por disrupción, que imposibilita la transferencia embrionaria. La segunda situación consiste en un insuficiente desarrollo endometrial, a pesar del tratamiento. En ambos casos, su médico puede decidir cancelar el ciclo (de igual forma que se haría en caso de no estar incluida en el estudio) y retirarla del estudio, en cuyo caso le dará instrucciones pertinentes.

Las principales reacciones adversas del tratamiento con parches de estradiol incluyen, principalmente, reacciones locales en el lugar donde se ha aplicado el parche y posible dolor de cabeza. Los comprimidos de estradiol pueden dar dolor de cabeza y molestias gastro-intestinales.

Confidencialidad

El participar en el estudio implica que usted autoriza al equipo médico a acceder a su historia clínica para la recopilación de los datos necesarios para el estudio, manteniéndose el anonimato y siendo tratados en todo momento con confidencialidad. Su identidad permanecerá anónima durante todo el tiempo que dure el estudio y una vez terminado éste.

El tratamiento de los datos se hará con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y si además se transmiten datos a terceros se hará sin menoscabo de la confidencialidad, de forma codificada. Usted tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento.

Participación voluntaria

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Ud. puede negarse a participar en el estudio o retirarse del mismo en cualquier momento sin que ello suponga perjuicio alguno y sin afectar al tratamiento médico que Ud. reciba en el futuro.

Información durante el estudio

Su médico le mantendrá informada de cualquier información médica que se conozca mientras se realiza el estudio y que entienda que puede ser importante para Ud. o para la realización del estudio.

Por participar en el estudio, Ud. no tendrá que hacer frente a ningún gasto económico adicional.

Contacto

Si Ud. tiene cualquier duda o consulta sobre su pauta de tratamiento, debe ponerse en contacto:

Centro Médico de Reproducción Asistida Crea Teléfono: 96 352 59 42.
(en horario de consulta: de 8:00 a 18:00 horas)

Teléfono de guardia Teléfono: 649 83 34 88
(Fuera de horario de consulta)

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: “Protocolo (CONVENCIONAL) con estrógenos vía oral versus protocolo con estrógenos vía transdérmica para la preparación endometrial en mujeres subsidiarias de transferencia embrionaria”

EudraCT: 2010 – 019448 – 38.

(Fechar y firmar esta hoja. Dos ejemplares. Uno para el investigador y otro para la paciente)

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja informativa para el paciente que me han dado
He tenido la oportunidad de hacer las preguntas que he considerado oportunas sobre el estudio.
Tengo suficiente información sobre el estudio
He hablado con Dr/a.....

Entiendo que mi participación en este estudio es voluntaria

Entiendo que puedo retirarme del estudio:

1. en cualquier momento del mismo,
2. sin tener que dar explicaciones de por qué me retiro,
3. y sin que ello afecte al tratamiento médico que pueda recibir en el futuro.

Entiendo que el monitor del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica y representantes de la Autoridad Sanitaria pueden tener acceso directo a los originales de mi historial clínico y de otros documentos médicos.

Acepto libremente participar en este estudio.

Fecha: Firma del paciente

Fecha: Firma del investigador

Título del estudio: “Protocolo (CONVENCIONAL) con estrógenos vía oral versus protocolo con estrógenos vía transdérmica para la preparación endometrial en mujeres subsidiarias de transferencia embrionaria”

EudraCT: 2010 – 019448 – 38.

(Fechar y firmar esta hoja. Dos ejemplares. Uno para el investigador y otro para la paciente)

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja informativa para el paciente que me han dado
He tenido la oportunidad de hacer las preguntas que he considerado oportunas sobre el estudio.
Tengo suficiente información sobre el estudio
He hablado con Dr/a.....

Entiendo que mi participación en este estudio es voluntaria

Entiendo que puedo retirarme del estudio:

1. en cualquier momento del mismo,
2. sin tener que dar explicaciones de por qué me retiro,
3. y sin que ello afecte al tratamiento médico que pueda recibir en el futuro.

Entiendo que el monitor del estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica y representantes de la Autoridad Sanitaria pueden tener acceso directo a los originales de mi historial clínico y de otros documentos médicos.

Acepto libremente participar en este estudio.

Fecha: Firma del paciente

Fecha: Firma del investigador

Anexo XVII: Hoja de recogida de datos

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Paciente nº:

1.- IDENTIFICACIÓN DE LA PACIENTE:

1.A.- NHC:..... 1.B.- Iniciales:.....

2.- HISTORIA CLÍNICA:

2.A.- Fecha de nacimiento: .../.../.... 2.B.- Edad:.....

2.C.- Antecedentes Familiares:.....

2.D.- Antecedentes Personales:

- Enfermedades pasadas:.....
- Enfermedades actuales:.....
- Intervenciones Quirúrgicas:.....
- Medicación actual:.....
- Alergias:.....

3.- HISTORIA GINECOLÓGICA Y OBSTÉTRICA:

3.A.- Menarquía:..... 3.B.- FM:...../.....

3.C.- Gestaciones: 3.D.- Abortos/EE:

3.E.- Paridad:.....

3.F.- Tipo de esterilidad: Primaria Secundaria

3.G.- Duración de la esterilidad:.....

3.H.- Causa de la esterilidad:.....

4.- TRATAMIENTO: Embriones vitrificados Ovodonación Embriodonación
(* Técnica complementaria: DGP TESA Columnas de Anexinas)

4.A.- Pauta asignada: Parches Pastillas 4.B. Ovocitos: Propio Donante
4.C: Semen: Propio Donante

4.D.- Día+21: .../.../.... 4.E.- FUR: .../.../....

	Día 10+1	Día 15+1	Día ____; Dosis: ____ desde Día ____
Línea Endometrial			
Estradiol			

4.F.- Introducción de P4: Día+..... 4.G.- Transferencia embrionaria: Día+.....

5.- RESULTADO:

- Embarazo bioquímico (BetahCG+)
- Aborto bioquímico (negativización beta)
- Gestación clínica (visualización saco gestacional)
- Aborto clínico (gestación detenida tras visualización saco)
- Gestación evolutiva (12 sg, LF+)
- No gestación
- Cancelación por.....

Anexo XVIII: Cuestionario de satisfacción

CUESTIONARIO DE SATISFACCIÓN

Tratamiento pautado: Parches Pastillas

- 1.- ¿Le ha resultado cómodo el tratamiento que ha seguido? Sí No
- 2.- El hecho de tener que seguir el tratamiento, ¿ha interferido mucho en su rutina diaria? Sí No
- 3.- ¿Ha olvidado, en alguna ocasión, tomar sus pastillas o cambiar sus parches? Sí No
- 4.- ¿Ha tenido algún marcado o sangrado, distinto de la menstruación, durante el tratamiento? Sí No
- 5.- ¿Ha sentido cefalea (dolor de cabeza) durante el tratamiento? Sí No
- 6.- ¿Ha sentido mareos o vértigo durante el tratamiento? Sí No
- 7.- ¿Ha sentido náuseas durante el tratamiento? Sí No
- 8.- ¿Ha sentido dolor de estómago o molestias gástricas durante el tratamiento? Sí No
- 9.- ¿Ha tenido vómitos o diarrea durante el tratamiento? Sí No
- 10.- ¿Ha sentido mastalgia (dolor en las mamas) durante el tratamiento? Sí No
- 11.- ¿Se ha sentido más nerviosa durante el tratamiento? Sí No
- 12.- ¿Ha sufrido insomnio durante el tratamiento? Sí No

- 13.- ¿Ha sentido palpitaciones durante el tratamiento? Sí No
- 14.- ¿Ha notado cambios de humor durante el tratamiento? Sí No
- 15.- ¿Ha sufrido de calambres con más frecuencia de lo habitual durante el tratamiento? Sí No
- 16.- ¿Ha tenido alguna reacción en la piel o dermatitis durante el tratamiento? Sí No
- 17.- Si usted está en tratamiento con parches, ¿ha tenido alguna reacción en el lugar en el lugar de adhesión? Sí No
- 18.- ¿Ha notado sensación de hinchazón o aumento de retención de líquidos durante el tratamiento? Sí No
- 19.- Si usted suele llevar lentes de contacto, ¿ha notado que le molestaran más de lo habitual durante el tratamiento? Sí No
- 20.- Si usted ha sentido alguno de los síntomas anteriormente descritos, ¿ha decidido, por ese motivo, saltarse alguna dosis o disminuirla? Sí No

Anexo XIX: Informe del análisis estadístico

Cálculo del tamaño de muestra para dos muestras independientes

Esta técnica es adecuada cuando el objetivo principal del estudio es **comparar** la **media** de una variable de naturaleza continua medida en **dos muestras independientes** y la hipótesis experimental es de **no igualdad** entre ambos grupos

Detalles técnicos

Basado en la Prueba *t*-Student de no-igualdad para las medias de dos muestras independientes

Parámetros necesarios:

α	(0,1)	Alfa o Nivel de Significación (valor = 0.05)
μ_1 μ_2	-	Mínima diferencia técnica relevante para el investigador. En nuestro caso es 1
σ	>0	Desviación estándar conjunta. Este valor se suele obtener de la bibliografía o de un estudio piloto previo. En nuestro caso es 2
w_1	(0,1)	Proporción de la muestra en el Grupo de referencia respecto del total de la muestra. En nuestro caso es 0,5
ab	(0,0.5)	Porcentaje esperado de abandonos. En nuestro caso es 5%.

Parámetros respuesta:

$1-\beta$	(0.5,1)	Potencia de la prueba estadística para detectar las diferencias deseadas. En nuestro caso es de 0,8.
n_1	≥ 2	Tamaño de muestra efectivo del grupo de referencia
nr_1	≥ 2	Tamaño de muestra a reclutar del grupo de referencia (corregido por posibles abandonos)
Δ	>0	Tamaño del efecto. Tamaño del efecto detectable por la prueba estadística

Fórmula para la potencia:

$$\Delta = \frac{|\mu_2 - \mu_1|}{\sigma}$$

$$dfe = n_1 / w_1 - 2$$

$$1 - \beta = 1 - F_{nc} \left(F^{-1}(1 - \alpha(3 - c), 1, dfe), 1, dfe, n_1 (1 - w_1) \Delta^2 \right)$$

siendo F^{-1} la función IDF de una variable con distribución F y F_{nc} la función CDF de una variable con distribución F -no centrada.

Fórmula para el tamaño de muestra y para el tamaño del efecto:

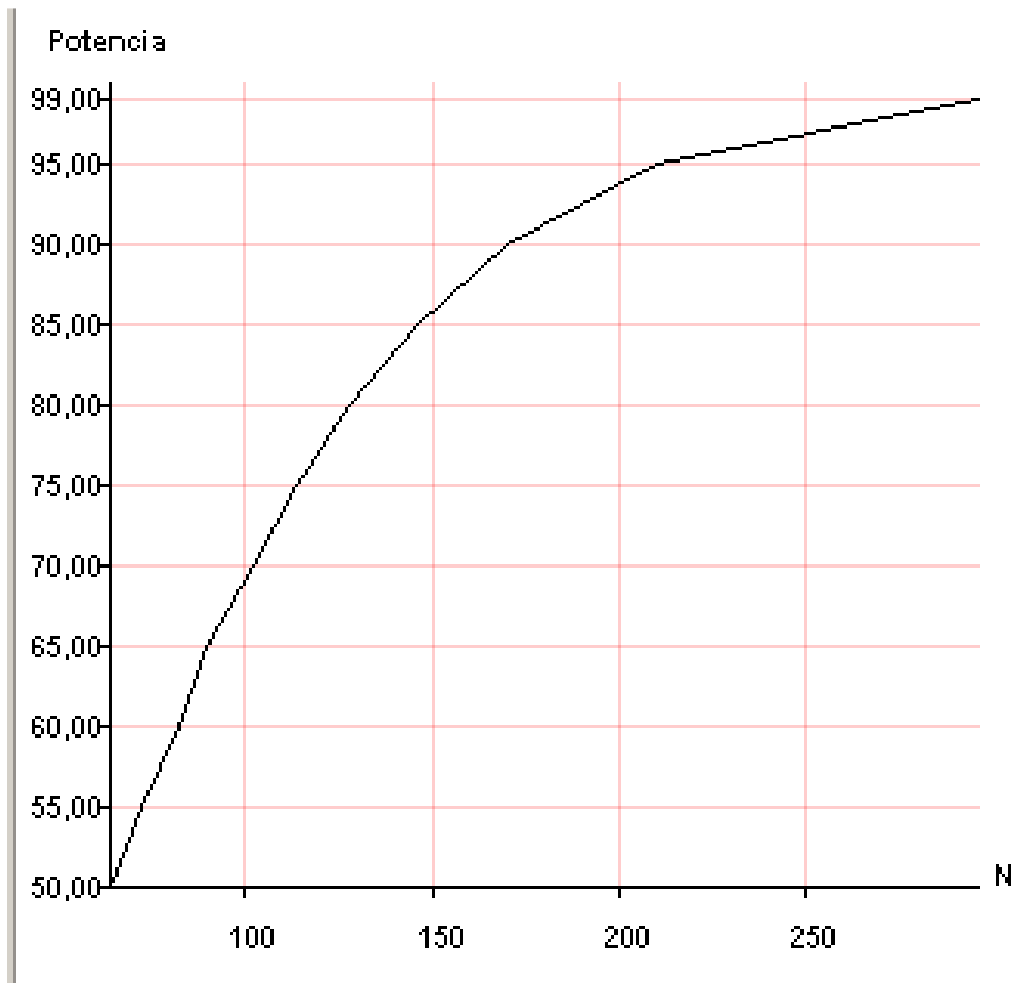
Los tamaños muestrales se obtienen por solución numérica de la ecuación para la potencia. En los cálculos se utiliza la función de distribución F , una generalización de la función t -Student.

Otros detalles:

Se asume que la distribución de la variable respuesta es Normal y que la prueba estadística para rechazar la hipótesis nula será la prueba t -Student para dos muestras independientes. Si la variable respuesta no cumple el requisito de Normalidad, es necesario que el tamaño de muestra sea suficientemente grande para que los resultados sean buenas aproximaciones.

EN CONCLUSIÓN

Para conseguir una potencia del 80,00% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante una Prueba T-Student bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5,00%, y asumiendo que la mínima diferencia técnica relevante es de 1 unidad y la desviación típica de ambos grupos es de 2,00 unidades, será necesario incluir 64 unidades experimentales en el grupo de Referencia y 64 unidades en el grupo Experimental, totalizando 128 unidades experimentales en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 5,00% sería necesario reclutar 68 unidades experimentales en el grupo de Referencia y 68 unidades en el grupo Experimental, totalizando 136 unidades experimentales en el estudio.



1- PASTILLAS VS PARCHES

Comparación de Dos Muestras - LE día 10+1(mm) por Pauta

Muestra 1: Pauta=Parches

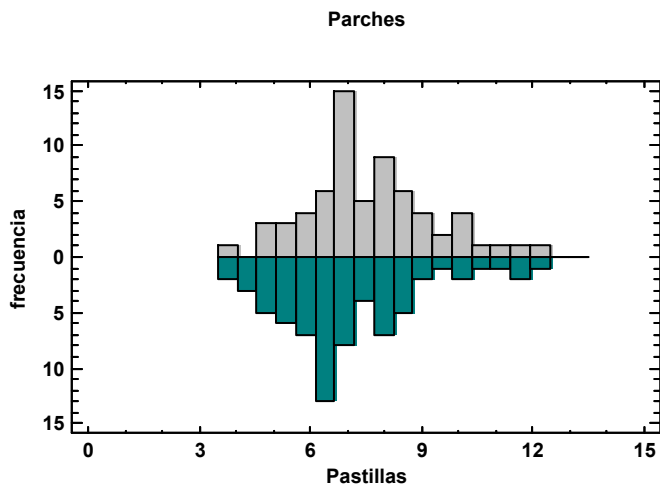
Muestra 2: Pauta=Pastillas

Muestra 1: 66 valores en el rango de 4,0 a 12,3

Muestra 2: 70 valores en el rango de 4,0 a 12,0

El StatAdvisor

Este procedimiento está diseñado para comprar dos muestras de datos. Calculará varias estadísticas y gráficas para cada muestra, y ejecutará varias pruebas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.



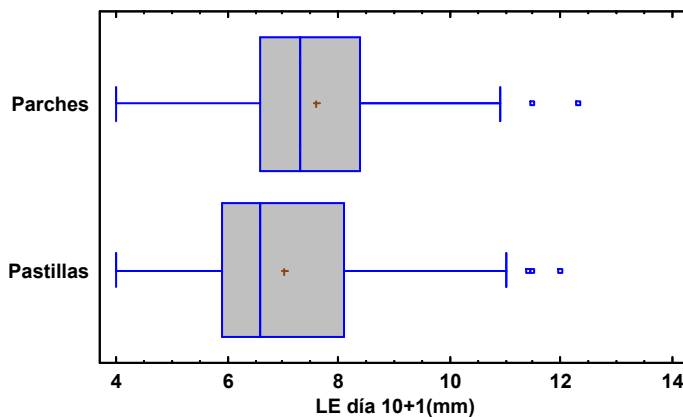
Resumen Estadístico para LE día 10+1(mm)

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Recuento	66	70
Promedio	7,59394	7,01143
Desviación Estándar	1,64213	1,836
Coefficiente de Variación	21,6242%	26,1858%
Mínimo	4,0	4,0
Máximo	12,3	12,0
Rango	8,3	8,0
Sesgo Estandarizado	1,5686	2,618
Curtosis Estandarizada	0,727045	0,649611

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, Pauta=Pastillas tiene un valor de sesgo estandarizado fuera del rango normal. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.

Gráfico Caja y Bigotes



Comparación de Medias para LE día 10+1(mm)

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Parches: 7,59394 - 0,337285 [7,25665]
 Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Pastillas: 7,01143 - 0,365865 [6,64556]

Intervalos de confianza del 95,0% para la diferencia entre las medias
suponiendo varianzas iguales: 0,582511 - 0,495789 [0,0867215]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: media1 = media2
Hipótesis Alt.: media1 > media2
suponiendo varianzas iguales: t = 1,94602 valor-P = 0,0268725
Se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

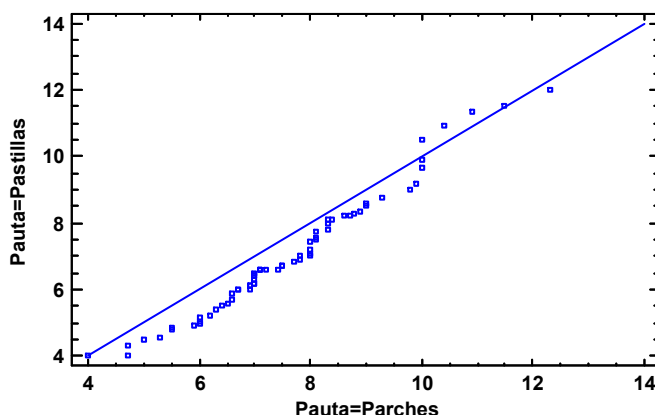
El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De particular interés es la cota de confianza para la diferencia entre medias, la cual se extiende por abajo hasta 0,0867215. Esta indica el valor más pequeño para la diferencia que es soportado por los datos.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia es mayor que 0,0. Puesto que el valor-P calculado es menor que 0,05, se puede rechazar la hipótesis nula en favor de la alterna.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.

**Gráfico Cuantil-Cuantil
para LE día 10+1(mm)**



Comparación de Desviaciones Estándar para LE día 10+1(mm)

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Desviación Estándar	1,64213	1,836
Varianza	2,69658	3,37088
Gl	65	69

Razón de Varianzas= 0,799962

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de Pauta=Parches: [1,40196; 1,98235]
Desviación Estándar de Pauta=Pastillas: [1,57422; 2,20302]
Razones de Varianzas: [0,494284; 1,29925]

Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: sigma1 = sigma2
Hipótesis Alt.: sigma1 <> sigma2
F = 0,799962 valor-P = 0,365327
No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-F para comparar las varianzas de las dos muestras. También construye intervalos ó cotas de confianza para cada desviación estándar y para la razón de varianzas. De particular interés es el intervalo de confianza para la razón de varianzas, el cual se extiende desde 0,494284 hasta 1,29925. Puesto que el intervalo

contiene el valor de 1, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras con un nivel de confianza del 95,0% .

También puede ejecutarse una prueba-F para evaluar una hipótesis específica acerca de las desviaciones estándar de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si el cociente de las desviaciones estándar es igual a 1,0 versus la hipótesis alternativa de que el cociente no es igual a 1,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA IMPORTANTE: las pruebas-F y los intervalos de confianza mostrados aquí dependen de que las muestras hayan provenido de distribuciones normales. Para probar esta suposición, seleccione Resumen Estadístico de la lista de Opciones Tabulares y verifique los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada.

Comparación de Dos Muestras - LE día 15+1 & Pauta

Muestra 1: Pauta=Parches

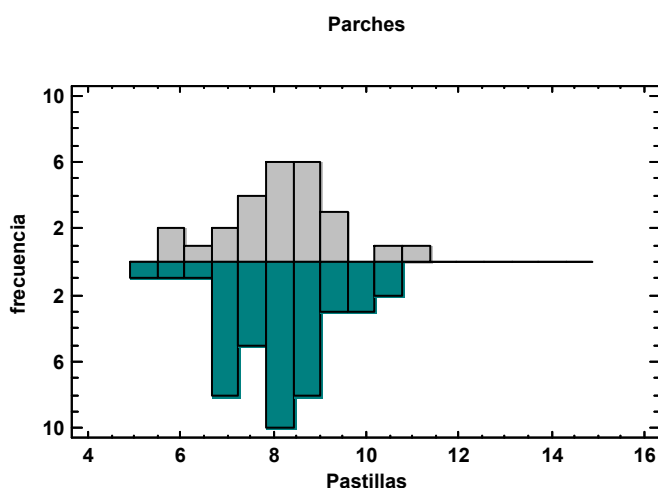
Muestra 2: Pauta=Pastillas

Muestra 1: 26 valores en el rango de 5,7 a 11,1

Muestra 2: 42 valores en el rango de 5,3 a 10,6

El StatAdvisor

Este procedimiento está diseñado para comprar dos muestras de datos. Calculará varias estadísticas y gráficas para cada muestra, y ejecutará varias pruebas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.



Resumen Estadístico para LE día 15+1

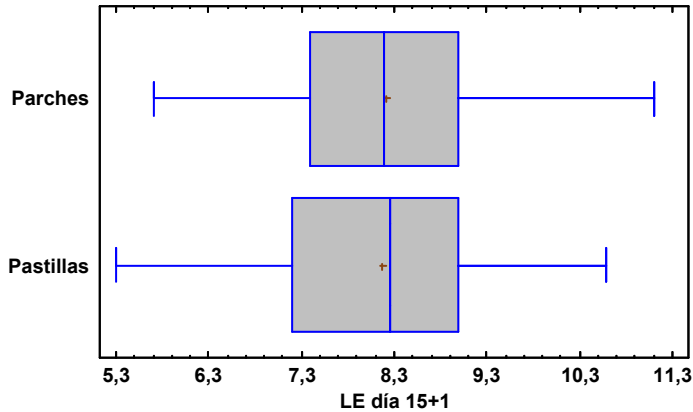
	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Recuento	26	42
Promedio	8,22308	8,16429
Desviación Estándar	1,24718	1,17303
Coefficiente de Variación	15,1668%	14,3679%
Mínimo	5,7	5,3
Máximo	11,1	10,6
Rango	5,4	5,3
Sesgo Estandarizado	0,253682	-0,260367
Curtosis Estandarizada	0,49987	0,0456887

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las

desviaciones estándar. En este caso, ambos valores de sesgo estandarizado se encuentran dentro del rango esperado. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.

Gráfico Caja y Bigotes



Comparación de Medias para LE día 15+1

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Parches: 8,22308 - 0,417797 [7,80528]
 Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Pastillas: 8,16429 - 0,304607 [7,85968]
 Intervalos de confianza del 95,0% para la diferencia entre las medias
 suponiendo varianzas iguales: 0,0587912 - 0,500254 [-0,441463]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: media1 = media2
 Hipótesis Alt.: media1 > media2
 suponiendo varianzas iguales: t = 0,19606 valor-P = 0,422583
 No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De particular interés es la cota de confianza para la diferencia entre medias, la cual se extiende por abajo hasta -0,441463. Esta indica el valor más pequeño para la diferencia que es soportado por los datos.

2- LE DEPENDIENDO DE DIA Y DE MEDICACIÓN

ANOVA Multifactorial - grosor

Variable dependiente: grosor
 Factores:
 diaLe
 pauta

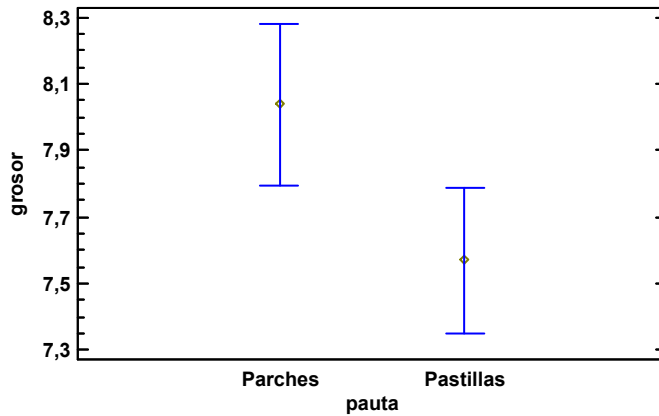
Número de casos completos: 205

El StatAdvisor

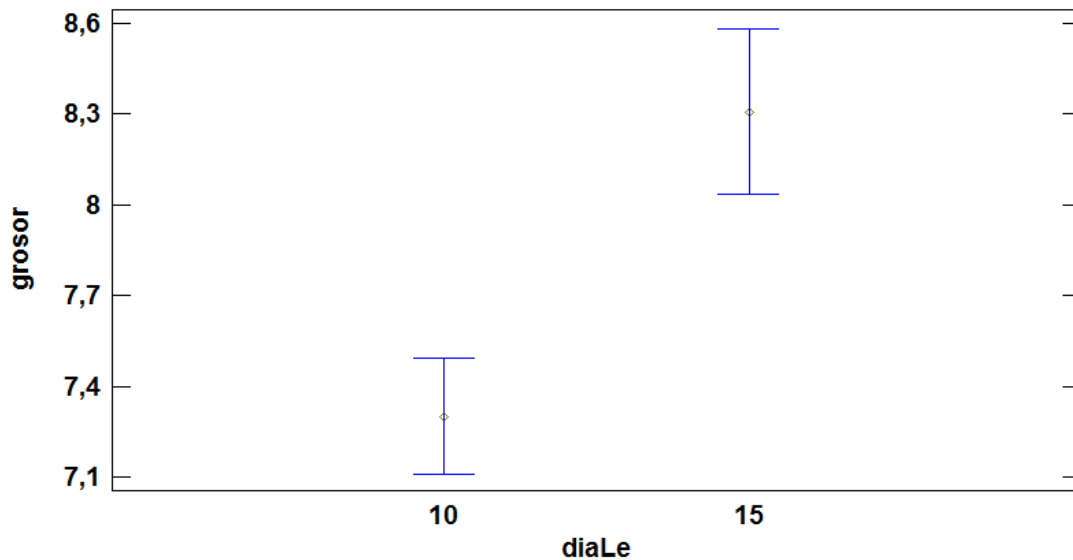
Este procedimiento ejecuta un análisis de varianza de varios factores para grosor. Realiza varias pruebas y gráficas para determinar que factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre grosor. También evalúa la significancia de las interacciones entre los factores, si es que hay suficientes datos. Las pruebas-F en la tabla

ANOVA le permitirán identificar los factores significativos. Para cada factor significativo, las Pruebas de Rangos Múltiples le dirán cuales medias son significativamente diferentes de otras. La Gráfica de Medias y la Gráfica de Interacciones le ayudarán a interpretar los efectos significativos. Las Gráficas de Residuos le ayudarán a juzgar si los datos han violado los supuestos subyacentes al análisis de varianza.

Medias y 95,0% de Fisher LSD



Medias y 95,0% de Fisher LSD



Análisis de Varianza para grosor - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:díaLe	46,006	1	46,006	17,65	0,0000
B:pauta	11,1079	1	11,1079	4,26	0,0403
RESIDUOS	526,477	202	2,60632		
TOTAL (CORREGIDO)	579,983	204			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

El StatAdvisor

La tabla ANOVA descompone la variabilidad de grosor en contribuciones debidas a varios factores. Puesto que se ha escogido la suma de cuadrados Tipo III (por omisión), la contribución de cada factor se mide eliminando los efectos de los demás factores. Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que 2

valores-P son menores que 0,05, estos factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre grosor con un 95,0% de nivel de confianza.

Gráfico de Residuos para grosor

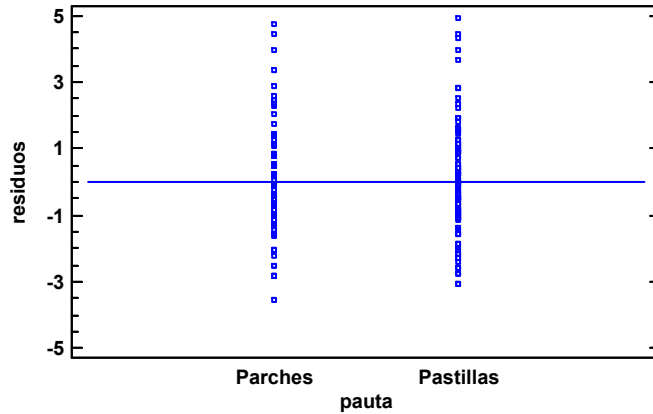


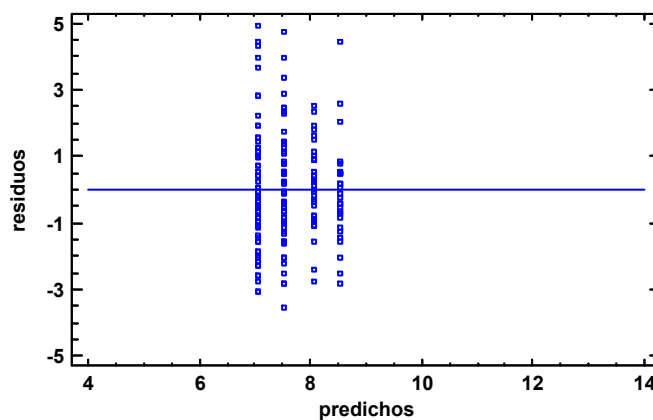
Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para grosor con intervalos de confianza del 95,0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	205	7,80428			
diaLe					
10	136	7,30102	0,138475	7,02798	7,57406
15	69	8,30755	0,195918	7,92124	8,69385
pauta					
Parches	93	8,039	0,174781	7,69437	8,38363
Pastillas	112	7,56957	0,155459	7,26303	7,8761

El StatAdvisor

Esta tabla muestra la media de grosor para cada uno de los niveles de los factores. También muestra los errores estándar de cada media, los cuales son una medida de la variabilidad en su muestreo. Las dos columnas de la extrema derecha muestran intervalos de confianza del 95,0% para cada una de las medias. Pueden desplegarse estas medias e intervalos seleccionado Gráfica de Medias de la lista de Opciones Gráficas.

Gráfico de Residuos para grosor



Pruebas de Múltiple Rangos para grosor por díaLe

Método: 95,0 porcentaje LSD

<i>diaLe</i>	<i>Casos</i>	<i>Media LS</i>	<i>Sigma LS</i>	<i>Grupos Homogéneos</i>
10	136	7,30102	0,138475	X
15	69	8,30755	0,195918	X

<i>Contraste</i>	<i>Sig.</i>	<i>Diferencia</i>	<i>+/- Límites</i>
10 - 15	*	-1,00653	0,472379

* indica una diferencia significativa.

El StatAdvisor

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La mitad inferior de la salida muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. Se ha colocado un asterisco junto a 1 par, indicando que este par muestra diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95,0% de confianza. En la parte superior de la página, se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5,0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

Gráfico de Residuos para grosor

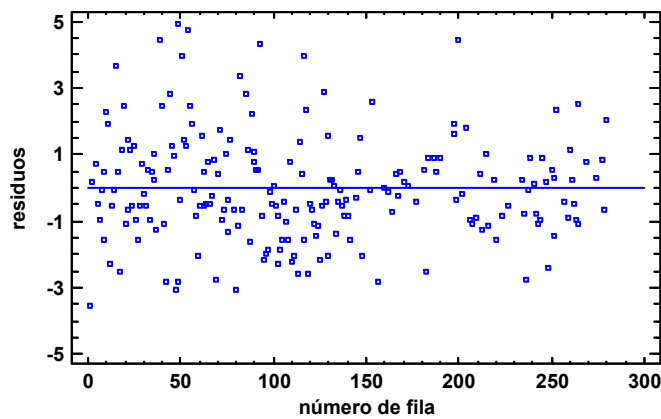
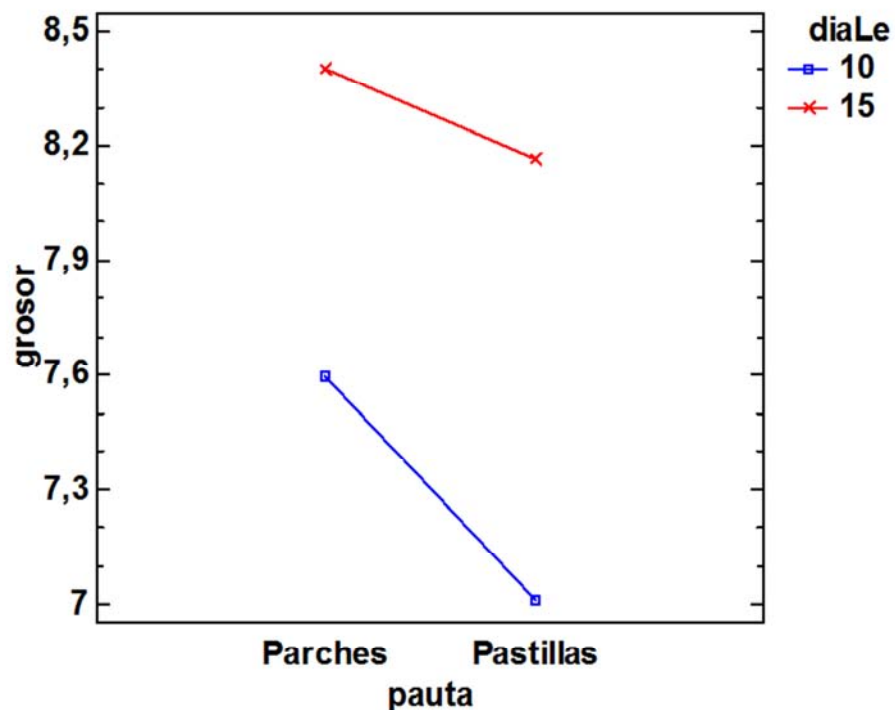


Gráfico de Interacciones



3- TASA EMBARAZO

NO GESTACION VS EMBARAZOS (= aborto bq+aborto clínico+aborto precoz+aborto tardio+ectópico+ parto termino+parto pretermino)

	emb	transfer	tasa emb
tasa emb parches	32	69	46%
tasa emb pastillas	37	69	54%

Tablas de contingencia

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
pauta * resultado	123	100,0%	0	0,0%	123	100,0%

Tabla de contingencia pauta * resultado

Recuento

		resultado		Total
		Embarazo	No gestacion	
pauta	Parches	32	30	62
	Pastillas	37	24	61
Total		69	54	123

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,021 ^a	1	,312		
Corrección por continuidad ^b	,687	1	,407		
Razón de verosimilitudes	1,023	1	,312		
Estadístico exacto de Fisher				,365	,204
N de casos válidos	123				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 26,78.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tablas de contingencia segmentando

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
pauta * resultado	121	100,0%	0	0,0%	121	100,0%

	Aborto	Aborto	Aborto	Aborto	Ectópico	No	Parto	Parto	Total
	bioquímico	clínico	precoz	tardío		gestacion	pretérmino	término	
Parches	5	4	1	0	0	30	4	17	61
Pastillas	4	9	0	1	1	24	5	16	60
Total	9	13	1	1	1	54	9	30	121

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,137 ^a	8	,632
Razón de verosimilitudes	7,355	8	,499
N de casos válidos	121		

a. 10 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,50.

ABORTOS VS PARTOS

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Pauta * Resultado	66	100,0%	0	0,0%	66	100,0%

Tabla de contingencia Pauta * Resultado

Recuento

		Resultado		Total
		Aborto	Partos	
Pauta	Parches	10	21	31
	Pastillas	14	21	35
Total		24	42	66

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,426 ^a	1	,514		
Corrección por continuidad ^b	,157	1	,692		
Razón de verosimilitudes	,427	1	,513		
Estadístico exacto de Fisher				,611	,347
N de casos válidos	66				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,27.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

PARTOS GEMELARES

Tablas de contingencia

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
pauta * partos	42	100,0%	0	0,0%	42	100,0%

Tabla de contingencia pauta * partos

Recuento

		partos		Total
		gemelar	no gemelar	
pauta	parches	8	13	21
	pastillas	5	16	21
Total		13	29	42

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,003 ^a	1	,317		
Corrección por continuidad ^b	,446	1	,504		
Razón de verosimilitudes	1,009	1	,315		
Estadístico exacto de Fisher				,505	,253
N de casos válidos	42				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Comparación de Dos Muestras - semanas de gestación en el momento del parto por pauta

Muestra 1: pauta=parches

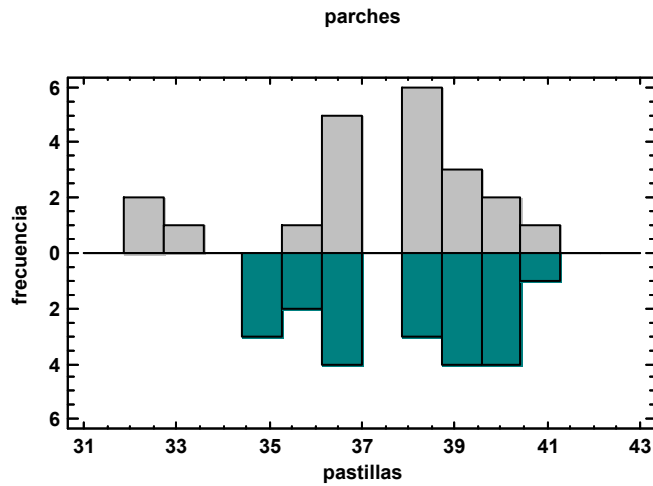
Muestra 2: pauta=pastillas

Muestra 1: 21 valores en el rango de 32,0 a 41,0

Muestra 2: 21 valores en el rango de 35,0 a 41,0

El StatAdvisor

Este procedimiento está diseñado para comparar dos muestras de datos. Calculará varias estadísticas y gráficas para cada muestra, y ejecutará varias pruebas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.



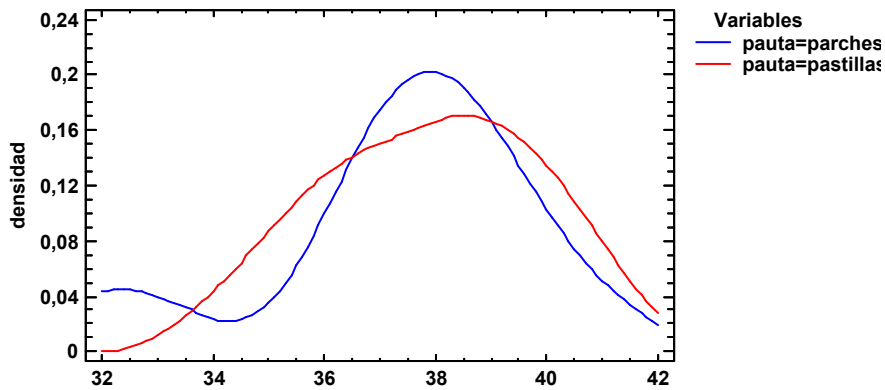
Resumen Estadístico para semanas

	<i>pauta=parches</i>	<i>pauta=pastillas</i>
Recuento	21	21
Promedio	37,3333	37,9048
Desviación Estándar	2,41523	1,84132
Coefficiente de Variación	6,46936%	4,85777%
Mínimo	32,0	35,0
Máximo	41,0	41,0
Rango	9,0	6,0
Sesgo Estandarizado	-2,08733	-0,308157
Curtosis Estandarizada	0,951675	-0,989003

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, pauta=parches tiene un valor de sesgo estandarizado fuera del rango normal. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.

Densidades Suavizadas



Comparación de Medias para semanas

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de pauta=parches: 37,3333 +/- 1,0994 [36,2339; 38,4327]
 Intervalos de confianza del 95,0% para la media de pauta=pastillas: 37,9048 +/- 0,838163 [37,0666; 38,7429]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias
suponiendo varianzas iguales: -0,571429 +/- 1,33946 [-1,91089; 0,768029]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: media1 = media2
Hipótesis Alt.: media1 <> media2
suponiendo varianzas iguales: t = -0,862217 valor-P = 0,393708
No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

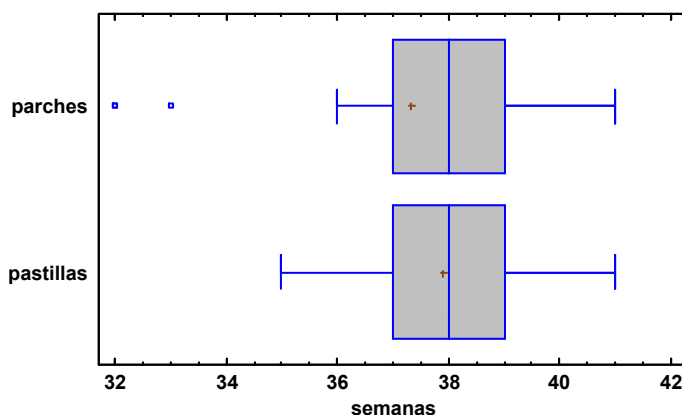
El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De interés particular es el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, el cual se extiende desde -1,91089 hasta 0,768029. Puesto que el intervalo contiene el valor de 0, no hay diferencia significativa entre las medias de las dos muestras de datos, con un nivel de confianza del 95,0%.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia no es igual a 0,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.

Gráfico Caja y Bigotes



Comparación de Desviaciones Estándar para semanas

	<i>pauta=parches</i>	<i>pauta=pastillas</i>
Desviación Estándar	2,41523	1,84132
Varianza	5,83333	3,39048
Gl	20	20

Razón de Varianzas= 1,72051

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de pauta=parches: [1,84779; 3,48776]
Desviación Estándar de pauta=pastillas: [1,40872; 2,659]
Razones de Varianzas: [0,69812; 4,24016]

Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: sigma1 = sigma2
Hipótesis Alt.: sigma1 <> sigma2
F = 1,72051 valor-P = 0,233604
No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

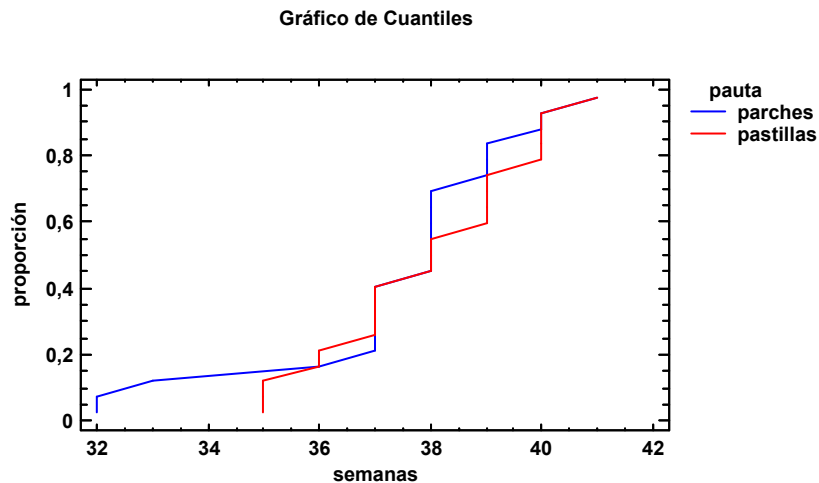
El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-F para comparar las varianzas de las dos muestras. También construye intervalos ó cotas de confianza para cada desviación estándar y para la razón de varianzas. De particular interés es el intervalo de

confianza para la razón de varianzas, el cual se extiende desde 0,69812 hasta 4,24016. Puesto que el intervalo contiene el valor de 1, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras con un nivel de confianza del 95,0% .

También puede ejecutarse una prueba-F para evaluar una hipótesis específica acerca de las desviaciones estándar de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si el cociente de las desviaciones estándar es igual a 1,0 versus la hipótesis alternativa de que el cociente no es igual a 1,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA IMPORTANTE: las pruebas-F y los intervalos de confianza mostrados aquí dependen de que las muestras hayan provenido de distribuciones normales. Para probar esta suposición, seleccione Resumen Estadístico de la lista de Opciones Tabulares y verifique los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada.



Prueba de Kolmogorov-Smirnov para semanas

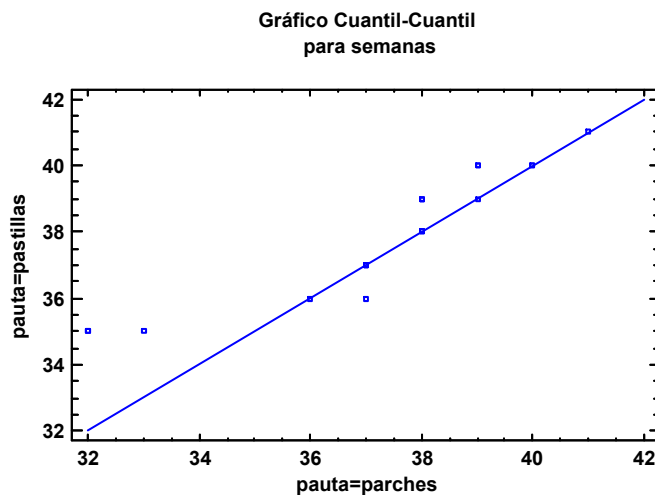
Estadístico DN estimado = 0,285714

Estadístico K-S bilateral para muestras grandes = 0,92582

Valor P aproximado = 0,361236

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba de Kolmogorov-Smirnov para comparar las distribuciones de las dos muestras. Esta prueba se realiza calculando la distancia máxima entre las distribuciones acumuladas de las dos muestras. En este caso, la distancia máxima es 0,285714, que puede verse gráficamente seleccionando Gráfica de Cuantiles de la lista de Opciones Gráficas. De particular interés es el valor-P aproximado para la prueba. Debido a que el valor-P es mayor ó igual que 0,05, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las dos distribuciones con un 95,0%.



4- NIVELES DE ESTRADIOL (E2), DÍA DE INTRODUCCIÓN DE LA PROGESTERONA (P4) Y DÍA DE TRANSFERENCIA

Comparación de Dos Muestras - E2 & Pauta

Muestra 1: Pauta=Parches

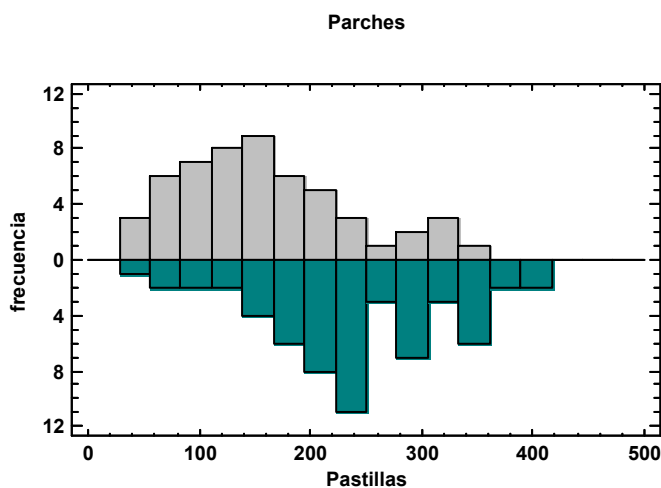
Muestra 2: Pauta=Pastillas

Muestra 1: 54 valores en el rango de 40,0 a 344,0

Muestra 2: 59 valores en el rango de 48,0 a 414,0

El StatAdvisor

Este procedimiento está diseñado para comparar dos muestras de datos. Calculará varias estadísticas y gráficas para cada muestra, y ejecutará varias pruebas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.

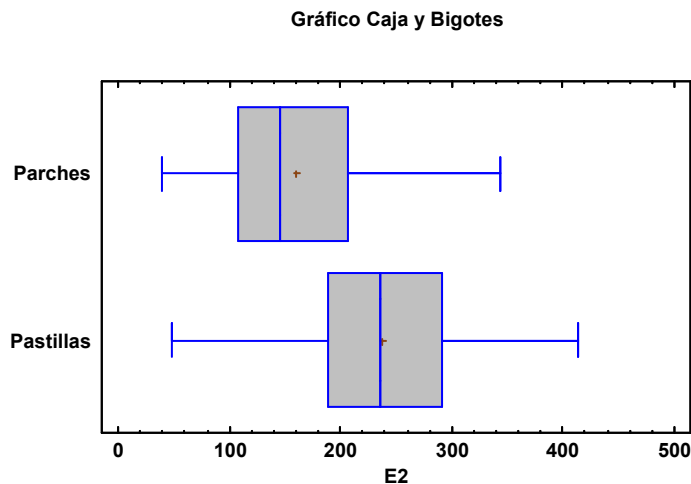


Resumen Estadístico para E2

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Recuento	54	59
Promedio	159,156	237,136
Desviación Estándar	77,5086	84,6904
Coefficiente de Variación	48,6996%	35,7139%
Mínimo	40,0	48,0
Máximo	344,0	414,0
Rango	304,0	366,0
Sesgo Estandarizado	1,97933	-0,187782
Curtosis Estandarizada	-0,252067	-0,503977

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, ambos valores de sesgo estandarizado se encuentran dentro del rango esperado. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.



Comparación de Medias para E2

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Parches: 159,156 +/- 21,1558 [138,0; 180,312]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Pastillas: 237,136 +/- 22,0705 [215,065; 259,206]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias
suponiendo varianzas iguales: -77,9793 +/- 30,3551 [-108,334; -47,6242]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: media1 = media2

Hipótesis Alt.: media1 <> media2

suponiendo varianzas iguales: t = -5,09046 valor-P = 0,00000166921

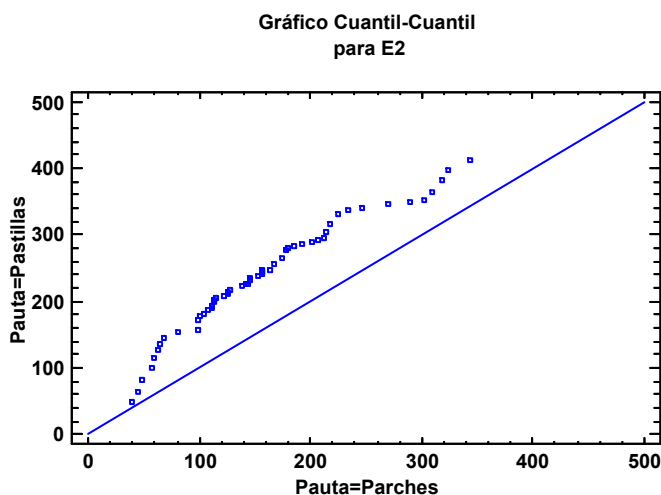
Se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De interés particular es el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, el cual se extiende desde -108,334 hasta -47,6242. Puesto que el intervalo no contiene el valor 0, existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las dos muestras, con un nivel de confianza del 95,0%.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia no es igual a 0,0. Puesto que el valor-P calculado es menor que 0,05, se puede rechazar la hipótesis nula en favor de la alterna.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.



Comparación de Desviaciones Estándar para E2

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Desviación Estándar	77,5086	84,6904
Varianza	6007,58	7172,46
Gl	53	58

Razón de Varianzas= 0,837589

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de Pauta=Parches: [65,1556; 95,6854]

Desviación Estándar de Pauta=Pastillas: [71,6933; 103,488]

Razones de Varianzas: [0,493524; 1,43072]

Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: $\sigma_1 = \sigma_2$

Hipótesis Alt.: $\sigma_1 < \sigma_2$

F = 0,837589 valor-P = 0,514929

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-F para comparar las varianzas de las dos muestras. También construye intervalos ó cotas de confianza para cada desviación estándar y para la razón de varianzas. De particular interés es el intervalo de confianza para la razón de varianzas, el cual se extiende desde 0,493524 hasta 1,43072. Puesto que el intervalo contiene el valor de 1, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras con un nivel de confianza del 95,0% .

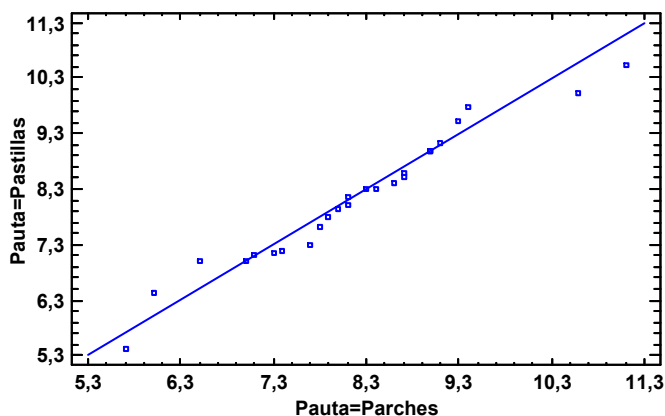
También puede ejecutarse una prueba-F para evaluar una hipótesis específica acerca de las desviaciones estándar de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si el cociente de las desviaciones estándar es igual a 1,0 versus la hipótesis alternativa de que el cociente no es igual a 1,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA IMPORTANTE: las pruebas-F y los intervalos de confianza mostrados aquí dependen de que las muestras hayan provenido de distribuciones normales. Para probar esta suposición, seleccione Resumen Estadístico de la lista de Opciones Tabulares y verifique los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia es mayor que 0,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.

Gráfico Cuantil-Cuantil
para LE día 15+1



Comparación de Desviaciones Estándar para LE día 15+1

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Desviación Estándar	1,24718	1,17303
Varianza	1,55545	1,37601
Gl	25	41

Razón de Varianzas= 1,1304

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de Pauta=Parches: [0,978106; 1,72161]

Desviación Estándar de Pauta=Pastillas: [0,965179; 1,49581]

Razones de Varianzas: [0,569463; 2,38911]

Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: $\sigma_1 = \sigma_2$

Hipótesis Alt.: $\sigma_1 < \sigma_2$

F = 1,1304 valor-P = 0,711659

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-F para comparar las varianzas de las dos muestras. También construye intervalos ó cotas de confianza para cada desviación estándar y para la razón de varianzas. De particular interés es el intervalo de confianza para la razón de varianzas, el cual se extiende desde 0,569463 hasta 2,38911. Puesto que el intervalo contiene el valor de 1, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras con un nivel de confianza del 95,0% .

También puede ejecutarse una prueba-F para evaluar una hipótesis específica acerca de las desviaciones estándar de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si el cociente de las desviaciones estándar es igual a 1,0 versus la hipótesis alternativa de que el cociente no es igual a 1,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA IMPORTANTE: las pruebas-F y los intervalos de confianza mostrados aquí dependen de que las muestras hayan provenido de distribuciones normales. Para probar esta suposición, seleccione Resumen Estadístico de la lista de Opciones Tabulares y verifique los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada.

Comparación de Dos Muestras - Día P4 por Pauta

Muestra 1: Pauta=Parches

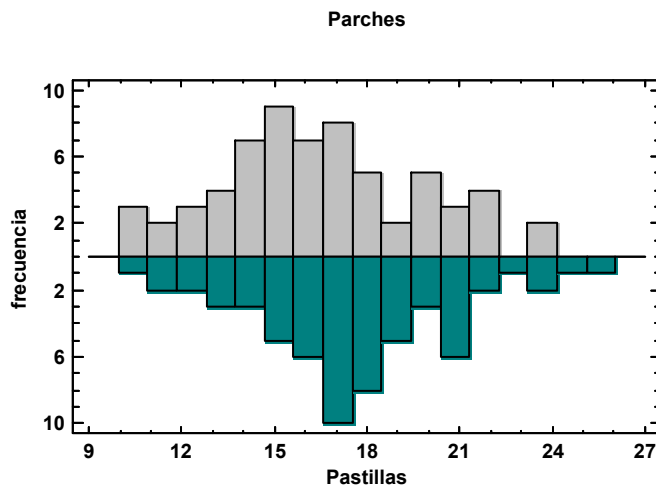
Muestra 2: Pauta=Pastillas

Muestra 1: 64 valores en el rango de 10,0 a 24,0

Muestra 2: 61 valores en el rango de 10,0 a 26,0

El StatAdvisor

Este procedimiento está diseñado para comparar dos muestras de datos. Calculará varias estadísticas y gráficas para cada muestra, y ejecutará varias pruebas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.

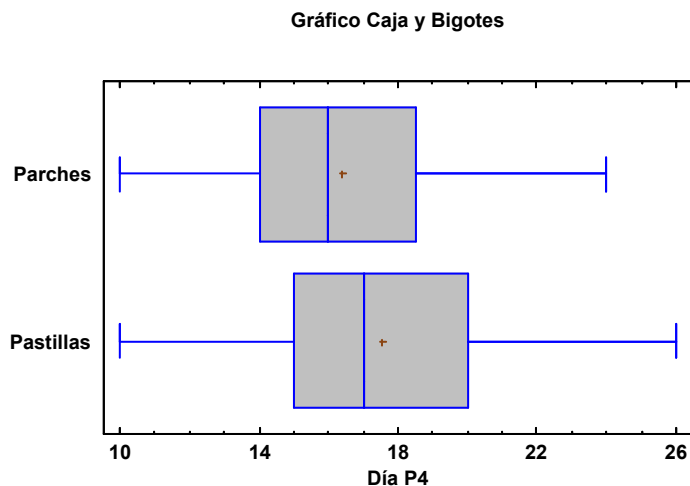


Resumen Estadístico para Día P4

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Recuento	64	61
Promedio	16,375	17,5246
Desviación Estándar	3,43419	3,50051
Coefficiente de Variación	20,9721%	19,9748%
Mínimo	10,0	10,0
Máximo	24,0	26,0
Rango	14,0	16,0
Sesgo Estandarizado	0,769967	0,507421
Curtosis Estandarizada	-0,707474	-0,110332

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, ambos valores de sesgo estandarizado se encuentran dentro del rango esperado. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.



Comparación de Medias para Día P4

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Parches: $16,375 + 0,716632$ [17,0916]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Pastillas: $17,5246 + 0,748776$ [18,2734]

Intervalos de confianza del 95,0% para la diferencia entre las medias
suponiendo varianzas iguales: $-1,14959 + 1,02808$ [-0,121508]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: $media1 = media2$

Hipótesis Alt.: $media1 < media2$

suponiendo varianzas iguales: $t = -1,85322$ valor-P = **0,0331237**

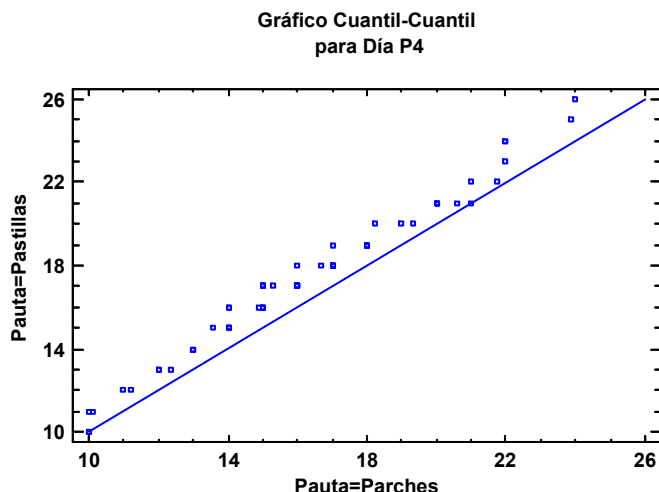
Se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De particular interés es la cota de confianza para la diferencia entre medias, la cual se extiende por arriba hasta -0,121508. Esta indica el valor más grande para la diferencia que es soportado por los datos.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia es menor que 0,0. Puesto que el valor-P calculado es menor que 0,05, se puede rechazar la hipótesis nula en favor de la alterna.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.



Comparación de Desviaciones Estándar para Día P4

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Desviación Estándar	3,43419	3,50051
Varianza	11,7937	12,2536
Gl	63	60

Razón de Varianzas= 0,962468

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de Pauta=Parches: [2,92523; 4,15922]

Desviación Estándar de Pauta=Pastillas: [2,97091; 4,26164]

Razones de Varianzas: [0,580136; 1,59177]

Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: $\sigma_1 = \sigma_2$

Hipótesis Alt.: $\sigma_1 < \sigma_2$

F = 0,962468 valor-P = 0,879625

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-F para comparar las varianzas de las dos muestras. También construye intervalos ó cotas de confianza para cada desviación estándar y para la razón de varianzas. De particular interés es el intervalo de confianza para la razón de varianzas, el cual se extiende desde 0,580136 hasta 1,59177. Puesto que el intervalo contiene el valor de 1, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras con un nivel de confianza del 95,0% .

También puede ejecutarse una prueba-F para evaluar una hipótesis específica acerca de las desviaciones estándar de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si el cociente de las desviaciones estándar es igual a 1,0 versus la hipótesis alternativa de que el cociente no es igual a 1,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA IMPORTANTE: las pruebas-F y los intervalos de confianza mostrados aquí dependen de que las muestras hayan provenido de distribuciones normales. Para probar esta suposición, seleccione Resumen Estadístico de la lista de Opciones Tabulares y verifique los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada.

Comparación de Dos Muestras - Día transfer & Pauta

Muestra 1: Pauta=Parches

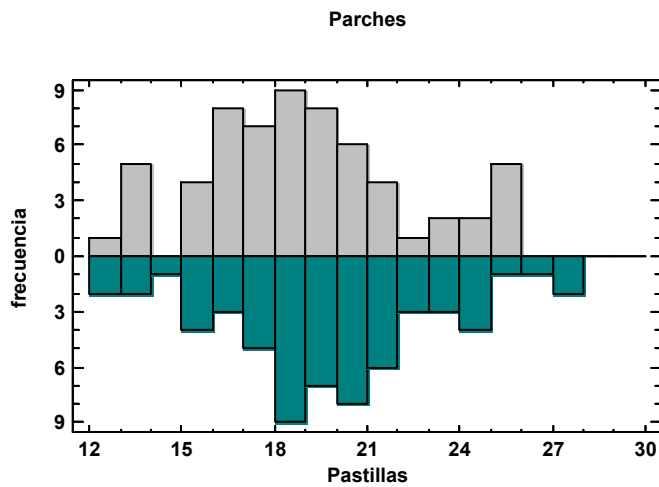
Muestra 2: Pauta=Pastillas

Muestra 1: 62 valores en el rango de 13,0 a 26,0

Muestra 2: 61 valores en el rango de 13,0 a 28,0

El StatAdvisor

Este procedimiento está diseñado para comparar dos muestras de datos. Calculará varias estadísticas y gráficas para cada muestra, y ejecutará varias pruebas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.

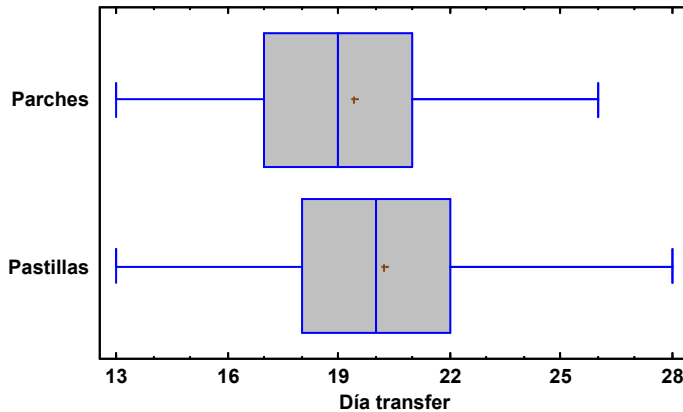
**Resumen Estadístico para Día transfer**

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Recuento	62	61
Promedio	19,4355	20,2459
Desviación Estándar	3,32709	3,49121
Coficiente de Variación	17,1186%	17,244%
Mínimo	13,0	13,0
Máximo	26,0	28,0
Rango	13,0	15,0
Sesgo Estandarizado	1,06117	0,313243
Curtosis Estandarizada	-0,46778	-0,21332

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, ambos valores de sesgo estandarizado se encuentran dentro del rango esperado. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.

Gráfico Caja y Bigotes

**Comparación de Medias para Día transfer**

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Parches: 19,4355 +/- 0,844925 [18,5906; 20,2804]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de Pauta=Pastillas: 20,2459 +/- 0,894141 [19,3518; 21,14]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias
suponiendo varianzas iguales: -0,810418 +/- 1,21728 [-2,0277; 0,406865]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: media1 = media2

Hipótesis Alt.: media1 <> media2

suponiendo varianzas iguales: t = -1,31805 valor-P = 0,189977

No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

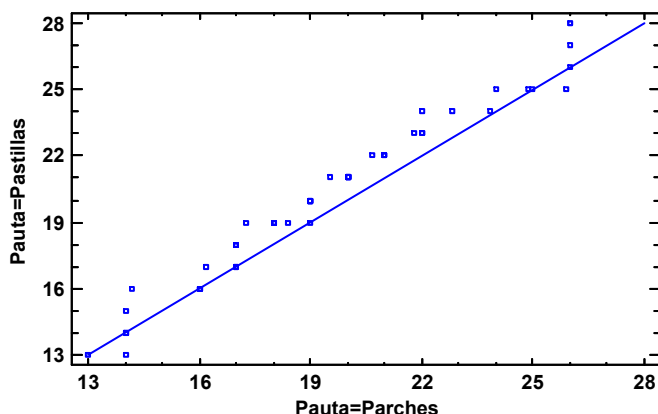
El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De interés particular es el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, el cual se extiende desde -2,0277 hasta 0,406865. Puesto que el intervalo contiene el valor de 0, no hay diferencia significativa entre las medias de las dos muestras de datos, con un nivel de confianza del 95,0%.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia no es igual a 0,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.

Gráfico Cuantil-Cuantil
para Día transfer



Comparación de Desviaciones Estándar para Día transfer

	<i>Pauta=Parches</i>	<i>Pauta=Pastillas</i>
Desviación Estándar	3,32709	3,49121
Varianza	11,0695	12,1885
Gl	61	60

Razón de Varianzas= 0,908194

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de Pauta=Parches: [2,82723; 4,04332]

Desviación Estándar de Pauta=Pastillas: [2,96302; 4,25032]

Razones de Varianzas: [0,545746; 1,50972]

Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: $\sigma_1 = \sigma_2$

Hipótesis Alt.: $\sigma_1 < \sigma_2$

F = 0,908194 valor-P = 0,708672

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-F para comparar las varianzas de las dos muestras. También construye intervalos ó cotas de confianza para cada desviación estándar y para la razón de varianzas. De particular interés es el intervalo de confianza para la razón de varianzas, el cual se extiende desde 0,545746 hasta 1,50972. Puesto que el intervalo contiene el valor de 1, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras con un nivel de confianza del 95,0% .

También puede ejecutarse una prueba-F para evaluar una hipótesis específica acerca de las desviaciones estándar de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si el cociente de las desviaciones estándar es igual a 1,0 versus la hipótesis alternativa de que el cociente no es igual a 1,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA IMPORTANTE: las pruebas-F y los intervalos de confianza mostrados aquí dependen de que las muestras hayan provenido de distribuciones normales. Para probar esta suposición, seleccione Resumen Estadístico de la lista de Opciones Tabulares y verifique los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada.

5- PAUTA VS EFECTOS SECUNDARIOS

Tablas de contingencia

Comodidad * Pauta

Tabla de contingencia

			Pauta		Total
			Parches	Pastillas	
Comodidad	NO	Recuento	15	7	22
		Residuos corregidos	2,0	-2,0	
	SI	Recuento	51	63	114
		Residuos corregidos	-2,0	2,0	
Total		Recuento	66	70	136

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	,173	,044
	V de Cramer	,173	,044
	Coeficiente de contingencia	,170	,044
N de casos válidos		136	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,058 ^a	1	,044		
Corrección por continuidad ^b	3,174	1	,075		
Razón de verosimilitudes	4,125	1	,042		
Estadístico exacto de Fisher				,062	,037
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,68.

c. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

d.

Tabla de contingencia

			Pauta		Total
			Parches	Pastillas	
Comodidad	NO	Recuento	15	7	22
		Residuos corregidos	2,0	-2,0	
	SI	Recuento	51	63	114
		Residuos corregidos	-2,0	2,0	
Total	Recuento	66	70	136	

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	,173	,044
	V de Cramer	,173	,044
	Coeficiente de contingencia	,170	,044
N de casos válidos		136	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Interferencia * Pauta

Tabla de contingencia

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Interferencia	NO	61	69	130
	SI	5	1	6
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,044 ^a	1	,081		
Corrección por continuidad ^b	1,761	1	,185		
Razón de verosimilitudes	3,286	1	,070		
Estadístico exacto de Fisher				,108	,091
N de casos válidos	136				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,91.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Olvidos * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Olvidos	NO	61	62	123
	SI	5	8	13
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,583 ^a	1	,445		
Corrección por continuidad ^b	,223	1	,637		
Razón de verosimilitudes	,589	1	,443		
Estadístico exacto de Fisher				,564	,320
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,31.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Sangrado * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Sangrado	NO	60	62	122
	SI	6	8	14
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,201 ^a	1	,654		
Corrección por continuidad ^b	,028	1	,868		
Razón de verosimilitudes	,202	1	,653		
Estadístico exacto de Fisher				,780	,435
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,79.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Cefalea * Pauta

Tabla de contingencia

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Cefalea	NO	48	46	94
	SI	18	24	42
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,783 ^a	1	,376		
Corrección por continuidad ^b	,489	1	,485		
Razón de verosimilitudes	,785	1	,376		
Estadístico exacto de Fisher				,458	,243
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 20,38.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Mareo * Pauta

Tabla de contingencia

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Mareo	NO	50	53	103
	SI	16	17	33
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	,995		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,000	1	,995		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,577
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,01.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Náusea * Pauta

Tabla de contingencia

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Náusea	NO	59	61	120
	SI	7	9	16
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,166 ^a	1	,684		
Corrección por continuidad ^b	,020	1	,888		
Razón de verosimilitudes	,166	1	,683		
Estadístico exacto de Fisher				,793	,445
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,76.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Gastro * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Gastro	NO	58	53	111
	SI	8	17	25
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,350 ^a	1	,067		
Corrección por continuidad ^b	2,589	1	,108		
Razón de verosimilitudes	3,422	1	,064		
Estadístico exacto de Fisher				,079	,053
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,13.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Vóm/Dia * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Vóm/Dia	NO	61	63	124
	SI	5	7	12
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,248 ^a	1	,618		
Corrección por continuidad ^b	,038	1	,845		
Razón de verosimilitudes	,249	1	,617		
Estadístico exacto de Fisher				,765	,424
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,82.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Mastalgia * Pauta**Tabla de contingencia**

		Pauta		Total	
		Parches	Pastillas		
Mastalgia	NO	Recuento	40	56	96
		Residuos corregidos	-2,5	2,5	
	SI	Recuento	26	14	40
		Residuos corregidos	2,5	-2,5	
Total		Recuento	66	70	136

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	-,213	,013
	V de Cramer	,213	,013
	Coefficiente de contingencia	,208	,013
N de casos válidos		136	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,154 ^a	1	,013		
Corrección por continuidad ^b	5,256	1	,022		
Razón de verosimilitudes	6,218	1	,013		
Estadístico exacto de Fisher				,015	,011
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19,41.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla de contingencia

			Pauta		Total
			Parches	Pastillas	
Mastalgia	NO	Recuento	40	56	96
		Residuos corregidos	-2,5	2,5	
	SI	Recuento	26	14	40
		Residuos corregidos	2,5	-2,5	
Total	Recuento	66	70	136	

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
Nominal por nominal	Phi	-,213	,013
	V de Cramer	,213	,013
	Coefficiente de contingencia	,208	,013
N de casos válidos		136	

- a. Asumiendo la hipótesis alternativa.
 b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Nervios * Pauta

Tabla de contingencia

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Nervios	NO	42	37	79
	SI	24	33	57
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,621 ^a	1	,203		
Corrección por continuidad ^b	1,209	1	,272		
Razón de verosimilitudes	1,626	1	,202		
Estadístico exacto de Fisher				,227	,136
N de casos válidos	136				

- a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 27,66.
 b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Insomnio * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Insomnio	NO	49	50	99
	SI	17	20	37
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,136 ^a	1	,712		
Corrección por continuidad ^b	,031	1	,860		
Razón de verosimilitudes	,136	1	,712		
Estadístico exacto de Fisher				,847	,431
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17,96.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Palpitaciones * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Palpitaciones	NO	54	60	114
	SI	12	10	22
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,380 ^a	1	,537		
Corrección por continuidad ^b	,147	1	,701		
Razón de verosimilitudes	,380	1	,537		
Estadístico exacto de Fisher				,643	,350
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,68.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Humor * Pauta

Tabla de contingencia

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Humor	NO	40	33	73
	SI	26	37	63
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,476 ^a	1	,116		
Corrección por continuidad ^b	1,965	1	,161		
Razón de verosimilitudes	2,485	1	,115		
Estadístico exacto de Fisher				,125	,080
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 30,57.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Calambres * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Calambres	NO	59	64	123
	SI	7	6	13
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,163 ^a	1	,687		
Corrección por continuidad ^b	,012	1	,911		
Razón de verosimilitudes	,163	1	,687		
Estadístico exacto de Fisher				,775	,455
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,31.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Hinchazón * Pauta**Tabla de contingencia**

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Hinchazón	NO	40	37	77
	SI	26	33	59
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,830 ^a	1	,362		
Corrección por continuidad ^b	,545	1	,460		
Razón de verosimilitudes	,832	1	,362		
Estadístico exacto de Fisher				,391	,230
N de casos válidos	136				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 28,63.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Salto * Pauta

Tabla de contingencia

Recuento

		Pauta		Total
		Parches	Pastillas	
Salto	NO	63	70	133
	SI	3	0	3
Total		66	70	136

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,254 ^a	1	,071		
Corrección por continuidad ^b	1,488	1	,223		
Razón de verosimilitudes	4,410	1	,036		
Estadístico exacto de Fisher				,112	,112
N de casos válidos	136				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,46.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Dermatitis * Pauta

Tabla de contingencia Dermatitis * Pauta

		Pauta		Total	
		Parches	Pastillas		
Dermatitis	NO	Recuento	55	66	121
		Residuos corregidos	-2,3	2,3	
	SI	Recuento	11	3	14
		Residuos corregidos	2,3	-2,3	
Total		Recuento	66	69	135

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,507 ^a	1	,019		
Corrección por continuidad ^b	4,262	1	,039		
Razón de verosimilitudes	5,795	1	,016		
Estadístico exacto de Fisher				,024	,018
N de casos válidos	135				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,84.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Medidas simétricas

		Valor	Sig. aproximada
	Phi	-,202	,019
Nominal por nominal	V de Cramer	,202	,019
	Coefficiente de contingencia	,198	,019
N de casos válidos		135	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Reaccion * Pauta**Tabla de contingencia reaccion * pauta**

		pauta		Total	
		Parches	Pastillas		
reaccion	NO	Recuento	39	4	43
		Residuos corregidos	-,9	,9	
	SI	Recuento	27	1	28
		Residuos corregidos	,9	-,9	
Total		Recuento	66	5	71

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,851 ^a	1	,356		
Corrección por continuidad ^b	,201	1	,654		
Razón de verosimilitudes	,928	1	,335		
Estadístico exacto de Fisher				,642	,339
N de casos válidos	71				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,97.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Lentes * Pauta**Tabla de contingencia lentes * pauta**

		pauta		Total	
		Parches	Pastillas		
lentes	NO	Recuento	36	24	60
		Residuos corregidos	,5	-,5	
	SI	Recuento	3	3	6
		Residuos corregidos	-,5	,5	
Total		Recuento	39	27	66

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,226 ^a	1	,635		
Corrección por continuidad ^b	,002	1	,968		
Razón de verosimilitudes	,222	1	,637		
Estadístico exacto de Fisher				,682	,475
N de casos válidos	66				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,45.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

6- HOMOGENEIDAD DE GRUPOS

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Pauta * Técnica	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Tipo esterilidad	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Gestaciones	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Paridad	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Abortos	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Ovocitos	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Semen	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Causa femenina	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%
Pauta * Causa masculina	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%

Pauta * Técnica

Tabla de contingencia

Recuento

		Técnica			Total
		Embriodonación	Ovodonación	Vitrificados	
Pauta	Parches	4	54	12	70
	Pastillas	1	57	12	70
Total		5	111	24	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,881 ^a	2	,390
Razón de verosimilitudes	2,009	2	,366
N de casos válidos	140		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,50.

Pauta * Tipo esterilidad

Tabla de contingencia

Recuento

		Tipo esterilidad		Total
		Primaria	Secundaria	
Pauta	Parches	61	9	70
	Pastillas	54	16	70
Total		115	25	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,386 ^a	1	,122		
Corrección por continuidad ^b	1,753	1	,185		
Razón de verosimilitudes	2,413	1	,120		
Estadístico exacto de Fisher				,185	,092
N de casos válidos	140				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Pauta * Gestaciones**Tabla de contingencia**

Recuento

		Gestaciones					Total
		0	1	2	3	5	
Pauta	Parches	31	21	12	6	0	70
	Pastillas	31	22	8	7	2	70
Total		62	43	20	13	2	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,900 ^a	4	,575
Razón de verosimilitudes	3,678	4	,451
N de casos válidos	140		

a. 2 casillas (20,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,00.

Pauta * Paridad**Tabla de contingencia**

Recuento

		Paridad			Total
		0	1	2	
Pauta	Parches	61	7	2	70
	Pastillas	54	15	1	70
Total		115	22	3	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,669 ^a	2	,160
Razón de verosimilitudes	3,743	2	,154
N de casos válidos	140		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,50.

Pauta * Abortos

Tabla de contingencia

Recuento

		Abortos						Total
		0	1	2	3	4	5	
Pauta	Parches	37	21	9	3	0	0	70
	Pastillas	41	15	9	3	1	1	70
Total		78	36	18	6	1	1	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,205 ^a	5	,668
Razón de verosimilitudes	3,982	5	,552
N de casos válidos	140		

a. 6 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,50.

Pauta * Ovocitos**Tabla de contingencia**

Recuento

		Ovocitos		Total
		Donante	Propio	
Pauta	Parches	62	8	70
	Pastillas	61	9	70
Total		123	17	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,067 ^a	1	,796		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,067	1	,796		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,500
N de casos válidos	140				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Pauta * Semen**Tabla de contingencia**

Recuento

		Semen		Total
		Donante	Propio	
Pauta	Parches	9	61	70
	Pastillas	11	59	70
Total		20	120	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,233 ^a	1	,629		
Corrección por continuidad ^b	,058	1	,809		
Razón de verosimilitudes	,234	1	,629		
Estadístico exacto de Fisher				,810	,405
N de casos válidos	140				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Pauta * Causa femenina

Tabla de contingencia

Recuento

		Causa femenina			Total
		Edad	FOO	Otras causas	
Pauta	Parches	38	16	16	70
	Pastillas	40	14	16	70
Total		78	30	32	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,185 ^a	2	,912
Razón de verosimilitudes	,185	2	,912
N de casos válidos	140		

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,00.

Pauta * Causa masculina

		Causa masculina			Total
		FM Moderado	FM Severo	Sin causa aparente	
Pauta	Parches	14	33	23	70
	Pastillas	20	28	22	70
Total		34	61	44	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,469 ^a	3	,481
Razón de verosimilitudes	2,861	3	,414
N de casos válidos	140		

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17.

Regresión Simple - Edad vs. Pautabin

Variable dependiente: Edad

Variable independiente: Pautabin

Lineal: $Y = a + b * X$

Coefficientes

	<i>Mínimos Cuadrados</i>	<i>Estándar</i>	<i>Estadístico</i>	
<i>Parámetro</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error</i>	<i>T</i>	<i>Valor-P</i>
Intercepto	39,6	0,539349	73,4218	0,0000
Pendiente	-0,0428571	0,762755	-0,0561873	0,9553

Análisis de Varianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Modelo	0,0642857	1	0,0642857	0,00	0,9553
Residuo	2810,07	138	20,3628		
Total (Corr.)	2810,14	139			

Coefficiente de Correlación = -0,00478293

R-cuadrada = 0,00228764 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = -0,722333 por ciento

Error estándar del est. = 4,51252

Error absoluto medio = 3,57939

Estadístico Durbin-Watson = 1,85365 (P=0,1943)

Autocorrelación de residuos en retraso 1 = 0,0696655

El StatAdvisor

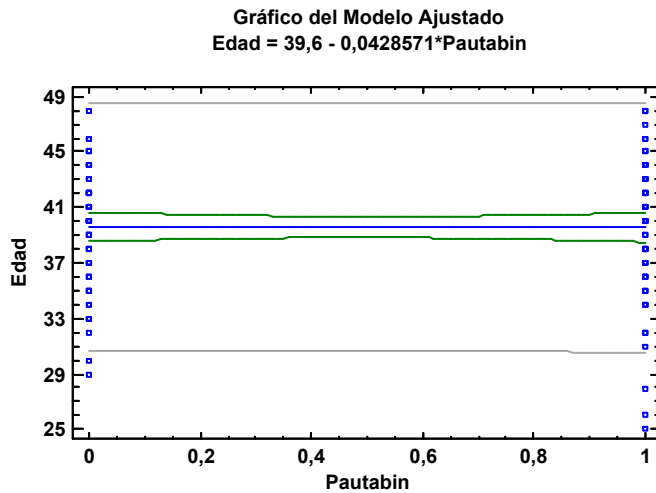
La salida muestra los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre Edad y Pautabin. La ecuación del modelo ajustado es

$$\text{Edad} = 39,6 - 0,0428571 * \text{Pautabin}$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es mayor o igual a 0,05, no hay una relación estadísticamente significativa entre Edad y Pautabin con un nivel de confianza del 95,0% ó más.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 0,00228764% de la variabilidad en Edad. El coeficiente de correlación es igual a -0,00478293, indicando una relación relativamente débil entre las variables. El error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 4,51252. Este valor puede usarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones, seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto.

El error absoluto medio (MAE) de 3,57939 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es mayor que 0,05, no hay indicación de una autocorrelación serial en los residuos con un nivel de confianza del 95,0%.



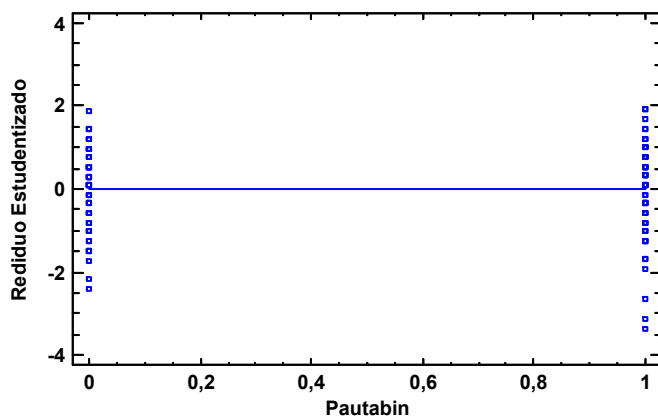
Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0642857	1	0,0642857	0,00	0,9553
Residuo	2810,07	138	20,3628		
Carencia de Ajuste	0	0			
Error Puro	2810,07	138			
Total (Corr.)	2810,14	139			

El StatAdvisor

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0,05, existe una carencia de ajuste estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95,0%. Tal vez quisiera considerar el seleccionar un modelo diferente del cuadro de diálogo Opciones de Análisis.

Gráfico de Residuos
 Edad = 39,6 - 0,0428571*Pautabin



Comparación de Modelos Alternos

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
Inversa de Y	0,0270	0,07%
Inversa-Y Raíz Cuadrada-X	0,0270	0,07%
Inversa-Y Cuadrado-X	0,0270	0,07%
Exponencial	-0,0153	0,02%
Logarítmico-Y Raíz Cuadrada-X	-0,0153	0,02%
Log-Y Cuadrado-X	-0,0153	0,02%
Raíz Cuadrada de Y	-0,0099	0,01%
Raíz Cuadrada Doble	-0,0099	0,01%
Raíz Cuadrada-X Cuadrado-X	-0,0099	0,01%
Lineal	-0,0048	0,00%
Raíz Cuadrada de X	-0,0048	0,00%
Cuadrado de X	-0,0048	0,00%
Cuadrado de Y	0,0046	0,00%
Cuadrado-Y Raíz Cuadrada-X	0,0046	0,00%
Cuadrado Doble	0,0046	0,00%
Logaritmo de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Log-X	<sin ajuste>	
Multiplicativa	<sin ajuste>	
Inversa-Y Log-X	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Log-X	<sin ajuste>	
Inversa de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Curva S	<sin ajuste>	
Doble Inverso	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Logístico	<sin ajuste>	
Log probit	<sin ajuste>	

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de ajustar varios modelos curvilíneos a los datos. De los modelos ajustados, el modelo recíprocal-Y es el que arroja el valor más alto de R-Cuadrada con 0,0727978%. Este es 0,0705102% mayor que el modelo lineal seleccionado. Para cambiar los modelos, seleccione el cuadro de diálogo de las Opciones de Análisis.

Residuos Atípicos

			Predicciones		Residuos
Fila	X	Y	Y	Residuos	Studentizados
10	0	30,0	39,6	-9,6	-2,17
34	0	29,0	39,6	-10,6	-2,41
100	1,0	26,0	39,5571	-13,5571	-3,12
102	1,0	28,0	39,5571	-11,5571	-2,63
108	1,0	25,0	39,5571	-14,5571	-3,37

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos enlista todas las observaciones que tienen residuos Estudentizados mayores a 2, en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de Edad del modelo ajustado, utilizando todos los datos excepto esa observación. En este caso, hay 5 residuos Estudentizados mayores que 2, 2 mayores que 3. Es conveniente examinar detenidamente las observaciones con residuos mayores a 3 para determinar si son valores aberrantes que debieran ser eliminados del modelo y tratados por separado.

Puntos Influyentes

			Predicciones	Residuos	
Fila	X	Y	Y	Studentizados	Influencia

Influencia Media de un punto = 0,0142857

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes enlista todas las observaciones que tienen valores de influencia mayores que 3 veces la de un punto promedio de los datos. Valor de Influencia es un estadístico que mide que tan influyente es cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. En este caso, un punto promedio de los datos tendría un valor de influencia igual a 0,0142857. No hay puntos con más de 3 veces el valor de influencia promedio.

Regresión Simple - Menarquia vs. Pautabin

Variable dependiente: Menarquia

Variable independiente: Pautabin

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Coefficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	12,8429	0,175828	73,0423	0,0000
Pendiente	-0,3	0,248658	-1,20648	0,2297

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	3,15	1	3,15	1,46	0,2297
Residuo	298,643	138	2,16408		
Total (Corr.)	301,793	139			

Coefficiente de Correlación = -0,102165

R-cuadrada = 1,04376 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 0,326688 por ciento

Error estándar del est. = 1,47108

Error absoluto medio = 1,13184

Estadístico Durbin-Watson = 1,89638 (P=0,2709)

Autocorrelación de residuos en retraso 1 = 0,0460833

El StatAdvisor

La salida muestra los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre Menarquia y Pautabin. La ecuación del modelo ajustado es

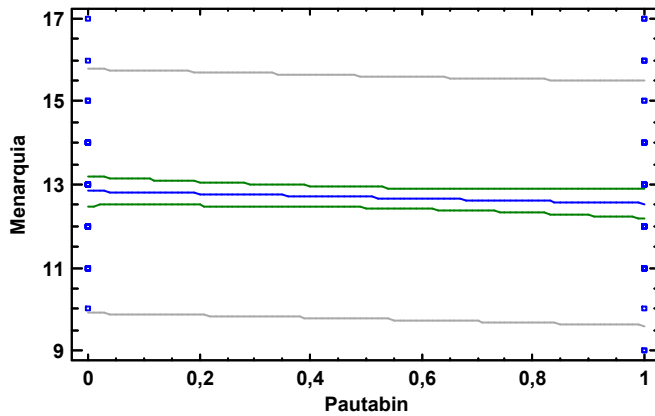
$$\text{Menarquia} = 12,8429 - 0,3 \cdot \text{Pautabin}$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es mayor o igual a 0,05, no hay una relación estadísticamente significativa entre Menarquia y Pautabin con un nivel de confianza del 95,0% ó más.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 1,04376% de la variabilidad en Menarquia. El coeficiente de correlación es igual a -0,102165, indicando una relación relativamente débil entre las variables. El error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 1,47108. Este valor puede usarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones, seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto.

El error absoluto medio (MAE) de 1,13184 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es mayor que 0,05, no hay indicación de una autocorrelación serial en los residuos con un nivel de confianza del 95,0%.

Gráfico del Modelo Ajustado
Menarquia = 12,8429 - 0,3*Pautabin



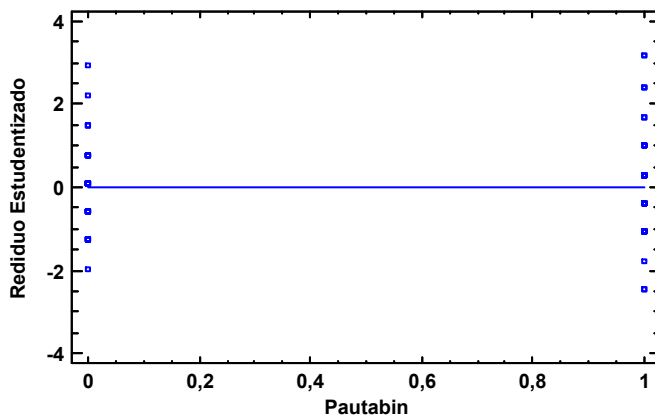
Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	3,15	1	3,15	1,46	0,2297
Residuo	298,643	138	2,16408		
Carencia de Ajuste	0	0			
Error Puro	298,643	138			
Total (Corr.)	301,793	139			

El StatAdvisor

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0,05, existe una carencia de ajuste estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95,0%. Tal vez quisiera considerar el seleccionar un modelo diferente del cuadro de diálogo Opciones de Análisis.

Gráfico de Residuos
Menarquia = 12,8429 - 0,3*Pautabin



Comparación de Modelos Alternos

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
Inversa de Y	0,1288	1,66%
Inversa-Y Raíz Cuadrada-X	0,1288	1,66%
Inversa-Y Cuadrado-X	0,1288	1,66%
Exponencial	-0,1162	1,35%
Logarítmico-Y Raíz Cuadrada-X	-0,1162	1,35%
Log-Y Cuadrado-X	-0,1162	1,35%
Raíz Cuadrada de Y	-0,1094	1,20%
Raíz Cuadrada Doble	-0,1094	1,20%
Raíz Cuadrada-X Cuadrado-X	-0,1094	1,20%
Lineal	-0,1022	1,04%
Raíz Cuadrada de X	-0,1022	1,04%
Cuadrado de X	-0,1022	1,04%
Cuadrado de Y	-0,0870	0,76%
Cuadrado-Y Raíz Cuadrada-X	-0,0870	0,76%
Cuadrado Doble	-0,0870	0,76%
Logaritmo de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Log-X	<sin ajuste>	
Multiplicativa	<sin ajuste>	
Inversa-Y Log-X	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Log-X	<sin ajuste>	
Inversa de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Curva S	<sin ajuste>	
Doble Inverso	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Logístico	<sin ajuste>	
Log probit	<sin ajuste>	

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de ajustar varios modelos curvilíneos a los datos. De los modelos ajustados, el modelo recíprocal-Y es el que arroja el valor más alto de R-Cuadrada con 1,65813%. Este es 0,614364% mayor que el modelo lineal seleccionado. Para cambiar los modelos, seleccione el cuadro de diálogo de las Opciones de Análisis.

Residuos Atípicos

Fila	X	Y	Predicciones	Residuos	Residuos Studentizados
37	0	17,0	12,8429	4,15714	2,92
50	1,0	16,0	12,5429	3,45714	2,41
55	0	16,0	12,8429	3,15714	2,19
97	1,0	16,0	12,5429	3,45714	2,41
99	1,0	17,0	12,5429	4,45714	3,15
100	1,0	16,0	12,5429	3,45714	2,41
104	1,0	17,0	12,5429	4,45714	3,15
131	1,0	9,0	12,5429	-3,54286	-2,47
134	1,0	9,0	12,5429	-3,54286	-2,47

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos enlista todas las observaciones que tienen residuos Estudentizados mayores a 2, en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de Menarquía del modelo ajustado, utilizando todos los datos excepto esa observación. En este caso, hay 9 residuos Estudentizados mayores que 2, 2 mayores que 3. Es conveniente examinar detenidamente las observaciones con residuos mayores a 3 para determinar si son valores aberrantes que debieran ser eliminados del modelo y tratados por separado.

Puntos Influyentes

Fila	X	Y	Predicciones	Residuos	Influencia
			Y	Studentizados	

Influencia Media de un punto = 0,0142857

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes enlista todas las observaciones que tienen valores de influencia mayores que 3 veces la de un punto promedio de los datos. Valor de Influencia es un estadístico que mide que tan influyente es cada

observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. En este caso, un punto promedio de los datos tendría un valor de influencia igual a 0,0142857. No hay puntos con más de 3 veces el valor de influencia promedio.

Regresión Simple - Duración vs. Pautabin

Variable dependiente: Duración

Variable independiente: Pautabin

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Coefficientes

	<i>Mínimos Cuadrados</i>	<i>Estándar</i>	<i>Estadístico</i>	
<i>Parámetro</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error</i>	<i>T</i>	<i>Valor-P</i>
Intercepto	3,87143	0,146789	26,3742	0,0000
Pendiente	0,0285714	0,20759	0,137634	0,8907

Análisis de Varianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Modelo	0,0285714	1	0,0285714	0,02	0,8907
Residuo	208,143	138	1,50828		
Total (Corr.)	208,171	139			

Coefficiente de Correlación = 0,0117154

R-cuadrada = 0,013725 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = -0,710813 por ciento

Error estándar del est. = 1,22812

Error absoluto medio = 0,929796

Estadístico Durbin-Watson = 2,28276 (P=0,9528)

Autocorrelación de residuos en retraso 1 = -0,146262

El StatAdvisor

La salida muestra los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre Duración y Pautabin. La ecuación del modelo ajustado es

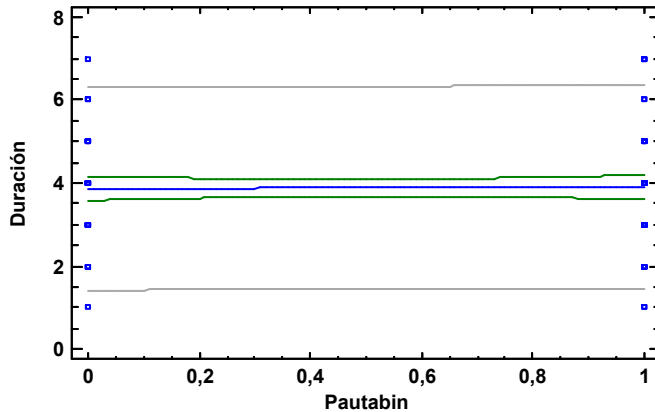
$$\text{Duración} = 3,87143 + 0,0285714 \cdot \text{Pautabin}$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es mayor o igual a 0,05, no hay una relación estadísticamente significativa entre Duración y Pautabin con un nivel de confianza del 95,0% ó más.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 0,013725% de la variabilidad en Duración. El coeficiente de correlación es igual a 0,0117154, indicando una relación relativamente débil entre las variables. El error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 1,22812. Este valor puede usarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones, seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto.

El error absoluto medio (MAE) de 0,929796 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es mayor que 0,05, no hay indicación de una autocorrelación serial en los residuos con un nivel de confianza del 95,0%.

Gráfico del Modelo Ajustado
 Duración = 3,87143 + 0,0285714*Pautabin



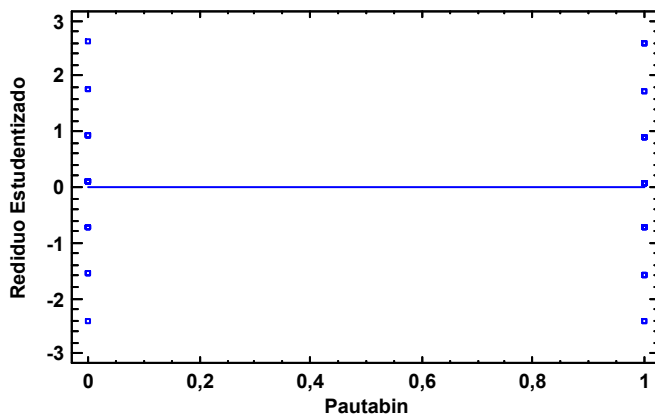
Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0285714	1	0,0285714	0,02	0,8907
Residuo	208,143	138	1,50828		
Carencia de Ajuste	0	0			
Error Puro	208,143	138			
Total (Corr.)	208,171	139			

El StatAdvisor

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0,05, existe una carencia de ajuste estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95,0%. Tal vez quisiera considerar el seleccionar un modelo diferente del cuadro de diálogo Opciones de Análisis.

Gráfico de Residuos
 Duración = 3,87143 + 0,0285714*Pautabin



Comparación de Modelos Alternos

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
Inversa de Y	0,0395	0,16%
Inversa-Y Raíz Cuadrada-X	0,0395	0,16%
Inversa-Y Cuadrado-X	0,0395	0,16%
Cuadrado de Y	0,0370	0,14%
Cuadrado-Y Raíz Cuadrada-X	0,0370	0,14%

Cuadrado Doble	0,0370	0,14%
Exponencial	-0,0161	0,03%
Logarítmico-Y Raíz Cuadrada-X	-0,0161	0,03%
Log-Y Cuadrado-X	-0,0161	0,03%
Lineal	0,0117	0,01%
Raíz Cuadrada de X	0,0117	0,01%
Cuadrado de X	0,0117	0,01%
Raíz Cuadrada de Y	-0,0022	0,00%
Raíz Cuadrada Doble	-0,0022	0,00%
Raíz Cuadrada-X Cuadrado-X	-0,0022	0,00%
Logaritmo de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Log-X	<sin ajuste>	
Multiplicativa	<sin ajuste>	
Inversa-Y Log-X	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Log-X	<sin ajuste>	
Inversa de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Curva S	<sin ajuste>	
Doble Inverso	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Logístico	<sin ajuste>	
Log probit	<sin ajuste>	

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de ajustar varios modelos curvilíneos a los datos. De los modelos ajustados, el modelo recíproco-Y es el que arroja el valor más alto de R-Cuadrada con 0,156122%. Este es 0,142397% mayor que el modelo lineal seleccionado. Para cambiar los modelos, seleccione el cuadro de diálogo de las Opciones de Análisis.

Residuos Atípicos

			Predicciones		Residuos
Fila	X	Y	Y	Residuos	Studentizados
37	0	1,0	3,87143	-2,87143	-2,40
46	1,0	7,0	3,9	3,1	2,59
75	1,0	1,0	3,9	-2,9	-2,42
95	1,0	7,0	3,9	3,1	2,59
112	1,0	1,0	3,9	-2,9	-2,42
116	0	7,0	3,87143	3,12857	2,62
120	1,0	7,0	3,9	3,1	2,59
125	1,0	7,0	3,9	3,1	2,59

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos enlista todas las observaciones que tienen residuos Estudentizados mayores a 2, en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de Duración del modelo ajustado, utilizando todos los datos excepto esa observación. En este caso, hay 8 residuos Estudentizados mayores que 2, pero ninguno mayor que 3.

Puntos Influyentes

			Predicciones	Residuos	
Fila	X	Y	Y	Studentizados	Influencia

Influencia Media de un punto = 0,0142857

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes enlista todas las observaciones que tienen valores de influencia mayores que 3 veces la de un punto promedio de los datos. Valor de Influencia es un estadístico que mide que tan influyente es cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. En este caso, un punto promedio de los datos tendría un valor de influencia igual a 0,0142857. No hay puntos con más de 3 veces el valor de influencia promedio.

Regresión Simple - Ciclos vs. Pautabin

Variable dependiente: Ciclos

Variable independiente: Pautabin

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Coefficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	28,6429	1,86378	15,3681	0,0000
Pendiente	5,01429	2,63579	1,90239	0,0592

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	880,007	1	880,007	3,62	0,0592
Residuo	33555,8	138	243,158		
Total (Corr.)	34435,9	139			

Coeficiente de Correlación = 0,159859
 R-cuadrada = 2,5555 por ciento
 R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 1,84938 por ciento
 Error estándar del est. = 15,5935
 Error absoluto medio = 6,36224
 Estadístico Durbin-Watson = 2,04134 (P=0,5961)
 Autocorrelación de residuos en retraso 1 = -0,027573

El StatAdvisor

La salida muestra los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre Ciclos y Pautabin. La ecuación del modelo ajustado es

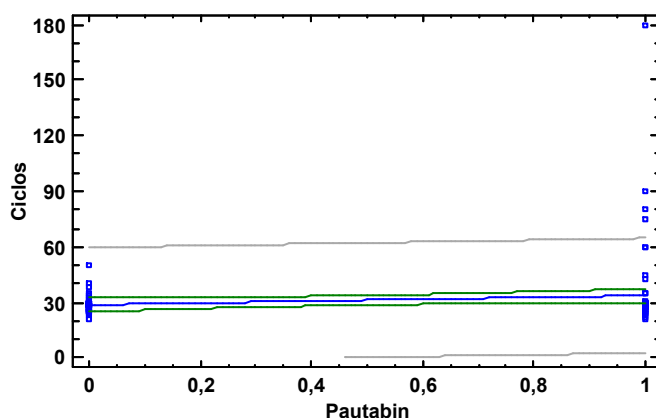
$$\text{Ciclos} = 28,6429 + 5,01429 * \text{Pautabin}$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es mayor o igual a 0,05, no hay una relación estadísticamente significativa entre Ciclos y Pautabin con un nivel de confianza del 95,0% ó más.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 2,5555% de la variabilidad en Ciclos. El coeficiente de correlación es igual a 0,159859, indicando una relación relativamente débil entre las variables. El error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 15,5935. Este valor puede usarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones, seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto.

El error absoluto medio (MAE) de 6,36224 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es mayor que 0,05, no hay indicación de una autocorrelación serial en los residuos con un nivel de confianza del 95,0%.

Gráfico del Modelo Ajustado
Ciclos = 28,6429 + 5,01429 * Pautabin

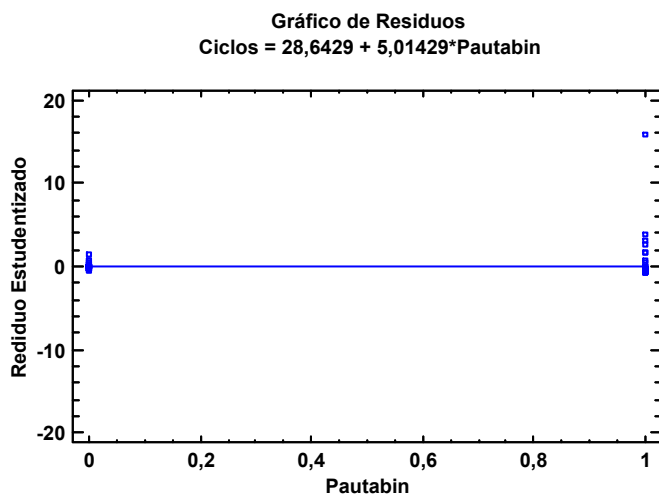


Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	880,007	1	880,007	3,62	0,0592
Residuo	33555,8	138	243,158		
Carencia de Ajuste	0	0			
Error Puro	33555,8	138			
Total (Corr.)	34435,9	139			

El StatAdvisor

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0,05, existe una carencia de ajuste estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95,0%. Tal vez quisiera considerar el seleccionar un modelo diferente del cuadro de diálogo Opciones de Análisis.

**Comparación de Modelos Alternos**

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
Raíz Cuadrada de Y	0,1632	2,66%
Raíz Cuadrada Doble	0,1632	2,66%
Raíz Cuadrada-X Cuadrado-X	0,1632	2,66%
Lineal	0,1599	2,56%
Raíz Cuadrada de X	0,1599	2,56%
Cuadrado de X	0,1599	2,56%
Exponencial	0,1581	2,50%
Logarítmico-Y Raíz Cuadrada-X	0,1581	2,50%
Log-Y Cuadrado-X	0,1581	2,50%
Cuadrado de Y	0,1354	1,83%
Cuadrado-Y Raíz Cuadrada-X	0,1354	1,83%
Cuadrado Doble	0,1354	1,83%
Inversa de Y	-0,1309	1,71%
Inversa-Y Raíz Cuadrada-X	-0,1309	1,71%
Inversa-Y Cuadrado-X	-0,1309	1,71%
Logaritmo de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Log-X	<sin ajuste>	
Multiplcativa	<sin ajuste>	
Inversa-Y Log-X	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Log-X	<sin ajuste>	
Inversa de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Curva S	<sin ajuste>	
Doble Inverso	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Logístico	<sin ajuste>	
Log probit	<sin ajuste>	

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de ajustar varios modelos curvilíneos a los datos. De los modelos ajustados, el modelo raíz cuadrada-Y es el que arroja el valore más alto de R-Cuadrada con 2,66371%. Este es 0,108216% mayor que el modelo lineal seleccionado. Para cambiar los modelos, seleccione el cuadro de diálogo de las Opciones de Análisis.

Residuos Atípicos

			Predicciones		Residuos
Fila	X	Y	Y	Residuos	Studentizados
95	1,0	75,0	33,6571	41,3429	2,73
100	1,0	180,0	33,6571	146,343	15,86
104	1,0	90,0	33,6571	56,3429	3,81
108	1,0	80,0	33,6571	46,3429	3,08

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos enlista todas las observaciones que tienen residuos Estudentizados mayores a 2, en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de Ciclos del modelo ajustado, utilizando todos los datos excepto esa observación. En este caso, hay 4 residuos Estudentizados mayores que 2, 3 mayores que 3. Es conveniente examinar detenidamente las observaciones con residuos mayores a 3 para determinar si son valores aberrantes que debieran ser eliminados del modelo y tratados por separado.

Puntos Influyentes

			Predicciones	Residuos	
Fila	X	Y	Y	Studentizados	Influencia

Influencia Media de un punto = 0,0142857

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes enlista todas las observaciones que tienen valores de influencia mayores que 3 veces la de un punto promedio de los datos. Valor de Influencia es un estadístico que mide que tan influyente es cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. En este caso, un punto promedio de los datos tendría un valor de influencia igual a 0,0142857. No hay puntos con más de 3 veces el valor de influencia promedio.

Regresión Simple - Abortos vs. Pautabin

Variable dependiente: Abortos

Variable independiente: Pautabin

Lineal: $Y = a + b \cdot X$

Coefficientes

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	0,685714	0,117306	5,84551	0,0000
Pendiente	0,0428571	0,165896	0,258338	0,7965

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0642857	1	0,0642857	0,07	0,7965
Residuo	132,929	138	0,963251		
Total (Corr.)	132,993	139			

Coefficiente de Correlación = 0,0219858

R-cuadrada = 0,0483377 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = -0,67595 por ciento

Error estándar del est. = 0,981453

Error absoluto medio = 0,789184

Estadístico Durbin-Watson = 2,08968 (P=0,7012)

Autocorrelación de residuos en retraso 1 = -0,048378

El StatAdvisor

La salida muestra los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre Abortos y Pautabin. La ecuación del modelo ajustado es

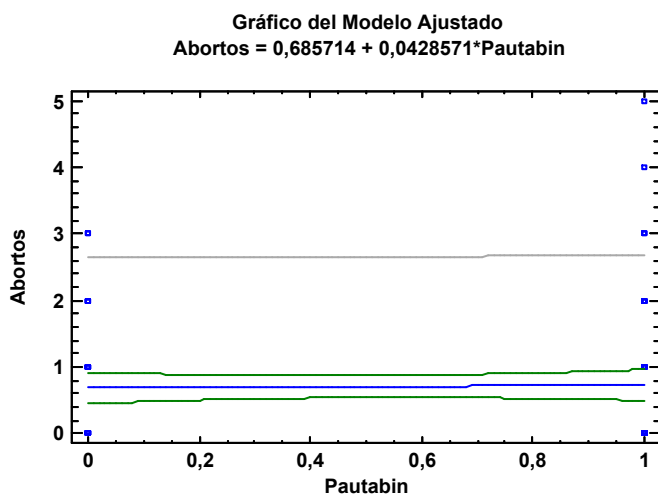
$$\text{Abortos} = 0,685714 + 0,0428571 \cdot \text{Pautabin}$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es mayor o igual a 0,05, no hay una relación estadísticamente significativa entre Abortos y Pautabin con un nivel de confianza del 95,0% ó más.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 0,0483377% de la variabilidad en Abortos. El coeficiente de correlación es igual a 0,0219858, indicando una relación relativamente débil entre las variables. El

error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 0,981453. Este valor puede usarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones, seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto.

El error absoluto medio (MAE) de 0,789184 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es mayor que 0,05, no hay indicación de una autocorrelación serial en los residuos con un nivel de confianza del 95,0%.



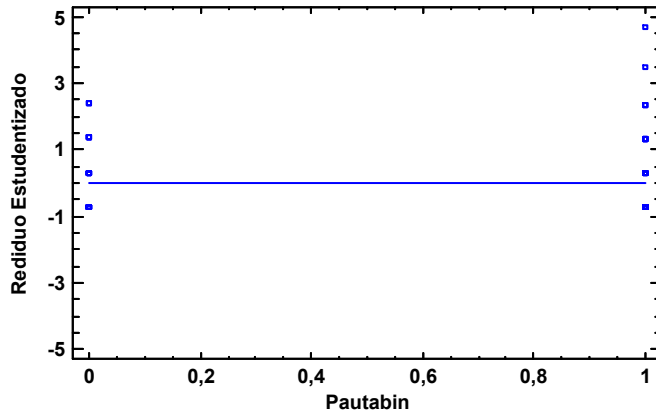
Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0,0642857	1	0,0642857	0,07	0,7965
Residuo	132,929	138	0,963251		
Carencia de Ajuste	0	0			
Error Puro	132,929	138			
Total (Corr.)	132,993	139			

El StatAdvisor

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0,05, existe una carencia de ajuste estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95,0%. Tal vez quisiera considerar el seleccionar un modelo diferente del cuadro de diálogo Opciones de Análisis.

Gráfico de Residuos
Abortos = 0,685714 + 0,0428571*Pautabin



Comparación de Modelos Alternos

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
Cuadrado de Y	0,0792	0,63%
Cuadrado-Y Raíz Cuadrada-X	0,0792	0,63%
Cuadrado Doble	0,0792	0,63%
Lineal	0,0220	0,05%
Raíz Cuadrada de X	0,0220	0,05%
Cuadrado de X	0,0220	0,05%
Raíz Cuadrada de Y	-0,0196	0,04%
Raíz Cuadrada Doble	-0,0196	0,04%
Raíz Cuadrada-X Cuadrado-X	-0,0196	0,04%
Exponencial	<sin ajuste>	
Inversa de Y	<sin ajuste>	
Logarítmico-Y Raíz Cuadrada-X	<sin ajuste>	
Inversa-Y Raíz Cuadrada-X	<sin ajuste>	
Logaritmo de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Log-X	<sin ajuste>	
Multiplicativa	<sin ajuste>	
Inversa-Y Log-X	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Log-X	<sin ajuste>	
Inversa de X	<sin ajuste>	
Raíz Cuadrada-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Curva S	<sin ajuste>	
Doble Inverso	<sin ajuste>	
Cuadrado-Y Inversa de X	<sin ajuste>	
Log-Y Cuadrado-X	<sin ajuste>	
Inversa-Y Cuadrado-X	<sin ajuste>	
Logístico	<sin ajuste>	
Log probit	<sin ajuste>	

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de ajustar varios modelos curvilíneos a los datos. De los modelos ajustados, el modelo Y-cuadrada es el que arroja el valor más alto de R-Cuadrada con 0,626499%. Este es 0,578161% mayor que el modelo lineal seleccionado. Para cambiar los modelos, seleccione el cuadro de diálogo de las Opciones de Análisis.

Residuos Atípicos

	<i>Predicciones</i>			<i>Residuos</i>	
<i>Fila</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Y</i>	<i>Residuos</i>	<i>Studentizados</i>
7	1,0	4,0	0,728571	3,27143	3,49
41	1,0	3,0	0,728571	2,27143	2,37
71	0	3,0	0,685714	2,31429	2,42
73	0	3,0	0,685714	2,31429	2,42
93	1,0	3,0	0,728571	2,27143	2,37
98	0	3,0	0,685714	2,31429	2,42
115	1,0	3,0	0,728571	2,27143	2,37
125	1,0	5,0	0,728571	4,27143	4,71

7- NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS**Tablas de contingencia****Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
pauta * embtransf	123	100,0%	0	0,0%	123	100,0%

Tabla de contingencia pauta * embtransf

Recuento

		embtransf		Total
		1,00	2,00	
pauta	parches	16	46	62
	pastillas	13	48	61
Total		29	94	123

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,345 ^a	1	,557		
Corrección por continuidad ^b	,140	1	,708		
Razón de verosimilitudes	,345	1	,557		
Estadístico exacto de Fisher				,672	,354
N de casos válidos	123				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,38.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

8- CANCELACIONES VS NO CANCELACIONES

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Pauta * Resultado	140	100,0%	0	0,0%	140	100,0%

Tabla de contingencia Pauta * Resultado

Recuento

		Resultado		Total
		Cancelación	No cancelacion	
Pauta	Parches	4	66	70
	Pastillas	9	61	70
Total		13	127	140

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,120 ^a	1	,145		
Corrección por continuidad ^b	1,357	1	,244		
Razón de verosimilitudes	2,170	1	,141		
Estadístico exacto de Fisher				,243	,122
N de casos válidos	140				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,50. b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

